

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 2 (131) Февраль 2006

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (131), 2006

**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

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; nikopir@aol.com; gmn@caucasus.net

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

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, 4th 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
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 შედეგის 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

Научная публикация:

Кедия Г., Юкерт С., Кедия М., Трусс М., Чигогидзе Т., Ионас У., Манагадзе Л.Г.
IN VITRO ЭФФЕКТЫ САМР/СGMP – СТИМУЛИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ
В РАССЛАБЛЕНИИ СОКРАЩЕНИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ ТКАНИ
ПРОСТАТЫ, ВЫЗВАННОГО ЭНДОТЕЛИНОМ-1 стр. 7

Научный обзор:

Pantsulaia T.
ROLE OF TGF- β IN PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY стр. 13

Научные публикации:

Гонгадзе М.Е., Цуладзе С.Я., Гонгадзе Е.И.
ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ РЕЖИМА ИММУНОСУПРЕССИИ ПРИ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У HCV ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ стр. 18

Чипашвили М.К., Кристесашвили Дж.И., Копалиани Н.Ш.
СИНДРОМ АНДРОГЕНРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПОДРОСТКОВ стр. 21

Тевдорашивили Д.Г., Тевдорашивили Г.Г., Курашвили Н.Г.
ИММУНОГЛОБУЛИНЫ А, М И G ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ стр. 24

Kajaia D., Merabishvili N., Burkadze G.
PAP TESTING AND DIRECT IMMUNOFLUORESCENCE FOR CHLAMYDIA
TRACHOMATIS INFECTION IN PREGNANT WOMEN стр. 27

Хотивари Н.А., Микеладзе Д.Г.
КОНЦЕНТРАЦИЯ МАННОЗА-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В ПЛАЗМЕ
КРОВИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ
НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ стр. 31

Sharabidze N., Burkadze G., Sabakhtarashvili M.
CELL ADHESION AND APOPTOSIS IN OVARIAN
STROMAL HYPERPLASIA AND HYPERTHECOSIS стр. 33

Головачева М.О.
НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ С НОРМАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ стр. 37

Джапаридзе К.С.
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ И БАРАБАННОЙ
ПОЛОСТИ У ДЛИТЕЛЬНО ИНТУБИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ стр. 40

Николеишвили Л.Р., Курашвили Р.Б., Вирсаладзе Д.К., Хачапуридзе Н.Г., Курашвили Л.Р.
ХАРАКТЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ стр. 43

Sophromadze Z.
COLOUR DUPLEX SONOGRAPHY STUDY OF HIGHLY QUALIFIED WRESTLER
AND FOOTBALL PLAYERS UPPER AND LOWER EXTREMITY ARTERIES стр. 47

Сванидзе Т.Дж., Горгошидзе М.Л., Цинцадзе И.Н., Глonti Т.Г.
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТРИАДЫ (ГЛЮКОЗО-ИНСУЛИНО-КАЛИЕВАЯ СМЕСЬ,
МИЛДРОНАТ, ПРЕДУКТАЛ MR) НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА
ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА стр. 49

Гигинейшвили Д.А., Шакаришвили Р.Р.
НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПСИХОГЕННЫХ
ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ стр. 52

Paghava I., Tortladze G., Phagava H., Manjavidze N.
AN EXPERT SYSTEM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TALL STATURE SYNDROME стр. 55

Chkhaidze I., Kherkheulidze M., Kavlashvili N., Kandelaki E.
NON-VIRAL WHEEZING IN PRESCHOOL CHILDREN: THE EFFECT
OF INHALED FLUTICASONE ON SYMPTOMS AND LUNG FUNCTION стр. 59

Чигладзе Т.Т., Жвания М.А., Векуа М.В.
ВЛИЯНИЕ БИСФОСФОНАТОТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ стр. 62

Чхаидзе М.Г., Хеладзе З.С., Пруидзе Д.Р., Абелашвили Д.И., Гветадзе П.Р.
СРАВНЕНИЕ ПРОГНОЗИРУЮЩЕГО ЗНАЧЕНИЯ ИНТЕГРАЛЬНЫХ
СИСТЕМ SOFA И PIM В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ СЕПСИСЕ стр. 66

Нучный обзор:

Антелава Н.А., Антелава А.В.
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПТИЧЬЕГО ГРИППА стр. 69

Метревели М.В., Телия А.З., Саакадзе В.П.
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ НА РУБЕЖЕ XX-XXI ВВ. стр. 76

Научные публикации:

Арзиани Б.А., Микаберидзе К.Г., Талаквалдзе Т.Г., Девдариани Р.Р., Гумбаридзе Н.Г.
ВЛИЯНИЕ ФЕНОЛА НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ И
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У КРЫС стр. 81

Чанадири Т.В., Есаиашвили М.В., Чхиквишвили И.Д.
НАРУШЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПЕЧЕНИ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛИМЕНТАРНОМ ОЖИРЕНИИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ стр. 85

Мелкадзе О.О., Зурабашвили З.А.
ДИНАМИКА АДСОРБЦИИ ТРАЗОДОНА НА ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ стр. 88

Курдгелия М.Р., Лобжанидзе Т.В.
ОСОБЕННОСТИ HLA-ФЕНОТИПА У БОЛЬНЫХ С НЕКОТОРЫМИ
ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ стр. 90

Кешелави М.Д., Мерквиладзе Н.З., Маргвелани Г.П., Тушурашвили П.Р., Голашвили Л.Г.
МЕТГЕМОГЛОБИН И ОСМОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИРЕОИДНЫХ ПАТОЛОГИЯХ стр. 93

Чикобава Г.И., Саникидзе Т.В.
РОЛЬ КИСЛОРОДНО-НИТРОГЕННОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ АМЕБИАЗА стр. 96

Durglishvili N., Apridonidze K., Tevzadze M., Berishvili E.
THE METHOD OF MELANOCYTES ISOLATION стр. 99

Kublashvili M., Menabde G., Korsantia B., Apridonidze K.
IMMUNE STATUS DURING FRACTURE OF LOWER JAW стр. 101

Накашидзе М.Г.
СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ДЕЛУ ОРГАНИЗАЦИИ ЭКСТРЕННОЙ И
НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ АДЖАРИИ стр. 104

Чиквиладзе Д.П., Метревели Д.А., Микеладзе М.Л., Гачечиладзе Х.Э., Иосебашвили Т.С.
МОНИТОРИНГ УРОВНЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРОБНЫХ ШТАММОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ В ПЕРИОД 2003-2005 гг. стр. 108

Gujabidze N., Rukhadze R.
INFLUENCE OF EXPERIMENTAL HYPERTHYREOSIS
ON HEPATOCYTES' CELL CYCLE IN WHITE MICE стр. 112

Циклаური М.И., Капитадзе Г.З., Абесадзе М.Ю.
ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В СЕМЕЙСТВАХ,
ДЕПОРТИРОВАННЫХ ИЗ АБХАЗИИ (ДИНАМИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ) стр. 115

IN VITRO ЭФФЕКТЫ cAMP/cGMP – СТИМУЛИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В РАССЛАБЛЕНИИ СОКРАЩЕНИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРОСТАТЫ, ВЫЗВАННОГО ЭНДОТЕЛИНОМ-1

Кедия¹ Г., Юкерт¹ С., Кедия³ М., Груссе² М., Чигогидзе³ Т., Ионас¹ У., Манагадзе³ Л.Г.
(Манагадзе Л.Г. - член корр. АН и действ. член АМН Грузии, профессор)

¹ Медицинский институт Ганновера, отделение урологии, Германия; ² Клиникум Дортмунд, отделение урологии, Германия; ³ Тбилисский национальный центр урологии им. акад. А.П. Цулукидзе

Одним из характерных признаков синдрома доброкачественной гиперплазии простаты (benign prostate syndrome, BPS) является тоническое состояние гладкомышечных клеток периуретрального региона и переходной зоны простаты (динамический компонент) [2]. В их дисфункции важным патофизиологическим фактором считается дисрегулирование периферической симпатической нервной системы, что, в свою очередь, служит развитию нескольких селективных блокаторов альфа₁-адренорецепторов (α₁-AR) [3]. Блокаторы α₁-AR вместе с двумя ингибиторами 5-альфа-редуктазы (5α-R) являются на сегодняшний день классическими препаратами для консервативного лечения BPS [4,5].

Эндотелин-1 (ЕТ-1) и ангиотензин-II (АТ-II), среди других пептидов считаются возможными интринзическими медиаторами или модуляторами периферической нервной системы, которые предположительно принимают участие в контракции гладкомышечной ткани предстательной железы [6-9]. Если роль норадреналина симпатической нервной системы в развитии динамического компонента доброкачественной гиперплазии простаты вне сомнения, то изучение значения вышеуказанных пептидов в патогенезе данного заболевания по сей день остается предметом исследований.

Из трех изоформ эндотелина самым преобладающим и potentным в человеческом организме является ЕТ-1 [10]. Он обладает почти в 10 раз более сильным сосудосокращающим свойством, чем АТ-II. Данные пептиды как и норадреналин, соответственно воздействуя на свои клеточные рецепторы (ЕТ-А и ЕТ-В, АТ₁, α₁-AR), способствуют внутриклеточному накоплению так называемых "вторичных сокращающих передатчиков" – инозит-1,4,5-трисфосфата и диацилглицерина, которые, стимулируя подлежащие внутриклеточные механизмы, вызывают активирование актин-миозинового комплекса с последующим сокращением гладкомышечной клетки. При этом существенную роль играют внутриклеточный уровень кальция и, предпо-

жительно, чувствительность сократительного комплекса по отношению к кальцию [11,12].

Предполагают, что ЕТ-1 вызванное сокращение предстательной железы не зависит от адренергической системы, так как в условиях *in vitro* один из β-блокаторов (терацозин) не смог антагонизировать эндотелиновую контракцию [6]. В настоящее время неизвестно, как вещества, стимулирующие внутриклеточные циклические нуклеотиды – аденозин и гуанозин монофосфаты (сAMP и сGMP), так называемые "вторичные расслабляющие передатчики", – могут противодействовать *in vitro* сократительному эффекту ЕТ-1 в предстательной железе. Многократные ранее полученные экспериментальные данные указывают на существенную роль сAMP и сGMP в регуляции тонуса простаты [1,13-16]. В противоположность сократительному механизму, стимулирование сAMP- и сGMP-зависящих внутриклеточной сигналкаскады ведёт к снижению уровня кальция внутри клетки и чувствительности сократительного аппарата по отношению к кальцию [11,17]. Бета-адреномиметики и Форсколин, активатор аденилат циклазы (AC), вызывают сAMP-зависящую релаксацию гладкой мышцы, в то время как релаксационные свойства азотистого оксида (NO) и натриуретических пептидов зависят от сGMP-каскады (рис. 1).

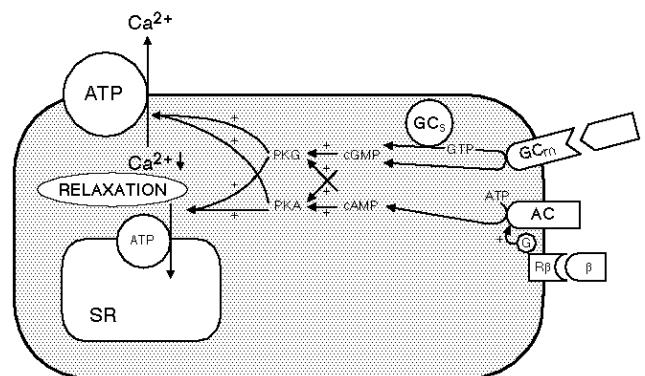


Рис. 1. Внутриклеточные механизмы, ведущие к релаксации гладкой мышцы

Азотистый оксид и натриуретические пептиды стимулируют, соответственно, цитозолическую и мембран-ассоциированную гуанулат циклазы (GC_s/GC_m), способствуя производству сGMP от гуанозинтрифосфата (GTP). Активатор аденулат циклазы (AC), форсколин, как и стимуляторы β -адренорецепторов (R_β), способствуют с помощью стимулирования AC производству сAMP из аденозинтрифосфата (ATP). Внутриклеточное накопление сGMP и сAMP активирует впоследствии протеин киназы G и A (PKG/PKA), которые воздействуя на ATP-зависящие $[Ca^{2+}]$ -насосы в мембранах клетки и саркоплазматической сети (SR), вызывают снижение концентрации активного кальция внутри клетки. Циклические нуклеотиды способствуют также снижению чувствительности контрагирующего аппарата по отношению кальция (не показано). Внутриклеточный уровень $[Ca^{2+}]$, как и чувствительность актинмиозинового комплекса по отношению $[Ca^{2+}]$ являются ключевыми в регуляции гладкомышечного тонуса [11].

Основной целью данных экспериментов *in vitro* явилось определение релаксирующих эффектов представителя нового класса NO-доноров S-нитрозоглутатиона и натриуретического пептида C-типа на функцию гладкомышечных сегментов простаты, стимулированную ET-1. Для сравнения были использованы также нитропруссид натрия (NO-донор) и форсколин (AC-активатор). Кроме этого были исследованы сократительные эффекты ET-1 и AT-II.

Материал и методы. Макроскопически нормальная ткань была добыта из периуретрального отдела и переходной зоны простаты 16 пациентов, подвергнутых радикальным операциям на простате или мочевом пузыре. Основной материал был добыт в результате радикальной простатэктомии. Онкологическая стадия рака простаты не превышала T2b. Средний возраст пациентов составил 65 лет (от 53 до 76). Непосредственно после иссечения, препарат был помещён в органопротективный раствор (CUSTADIOL[®], Franz Koehler Chemie GmbH, Alsbach, Germany) и перенесён в лабораторию для намеченных исследований. После препарации, равномерные прямоугольные сегменты (размеры 4×4×8 mm) устанавливались в 10 мл камеры стандартного оборудования для изометрических исследований (IOA 5306, Foehr Medical Instruments GmbH, Seeheim, Germany). Камеры были наполнены модифицированным раствором "Ringer-Krebs" содержащим: 120 mM NaCl, 25,6 mM $NaHCO_3$, 4,7 mM KCl, 2,5 mM $CaCl_2$, 1,2 mM NaH_2PO_4 , 1,2 mM $MgCl_2$, 22 mM глюкозы и 0,1 mM $2Na^+(Ca^{2+})$ EDTA, pH 7,4. Раствор во время опыта обогащался смесью 95% O_2 +5% CO_2 . Температура в камерах поддерживалась на уровне 37°C. В камеру сегменты устанавливались

между двумя крючками, один (верхний) из которых был подключен к силовому трансдюсеру (Radnoti-Grass, Quincy, Massachusetts). Вызывалась прекоонтракция (0,5 грамм) и затем сегментам предоставлялся час для эквilibрации. В течение часа раствор менялся 3 раза с целью отмывания органопротективного раствора. После окончания эквilibрации, контракция гладкомышечных сегментов вызывалась микромолярным раствором эндотелина-1 (1 μ M). Для определения релаксирующих эффектов нижеуказанных веществ использовались исключительно сегменты, которые достигали как минимум 25% контракции. После достижения стабильной контрагирующей кривой, в камеры пипетировались в кумулятивной манере S-нитрозоглутатион (GSNO), натриуретический пептид C-типа (CNP), нитропруссид (NNP) натрия и форсколин (FSK) в концентрациях от 0,001 до 1/10 μ M. В качестве контроля было использовано динамическое течение/расслабление контрагирующей кривой, вызванной 1 μ M-ым ET-1, без добавления каких-либо веществ в зависимости от времени. Данные неспецифичные динамические расслабления субстрагировались соответственно от расслабляющих эффектов вышеуказанных веществ. В другой экспериментальной части для определения сократительных эффектов пептиды ET-1 и AT-II апплицировались в камерах также в кумулятивной манере от 0,0001 до 1 μ M-ной концентрации. Изометрические реакции были записаны аналогодигитальным конвертером (MacLab, AD Instruments, Castle Hill, Australia). Для определения эффектов каждого тестируемого вещества использовались как минимум препараты от двух разных пациентов. Каждая концентрация тестировалась минимум 6 раз. Результаты выражены как среднее число \pm стандартное отклонение от среднего числа.

Для статистического анализа был применен *t*-Test для независимых проб и число $p < 0,05$ признавалось статистически достоверным.

Результаты и их обсуждение. При максимальной концентрации (1 μ M) ET-1 вызвал 67% контракцию гладкомышечных сегментов простаты (рис. 2), в то время как AT-II оказался неспособным сократить изолированные сегменты простаты. При сравнении эффектов ET-1 с сократительными эффектами адренергических агонистов норэпинефрина (NE) и фенилэфрина (PE), которые были определены в нашей предыдущей работе [1], ET-1 оказался наиболее сильным сократительным веществом (рис. 2), при 1 μ M-ной концентрации ET-1 был соответственно в 13- и 4-раза сильнее чем NE и PE ($p < 0,05$). При своих максимальных концентрациях статистически достоверного отличия между эффектами данных контрагирующих веществ не обнаружено ($p > 0,05$).

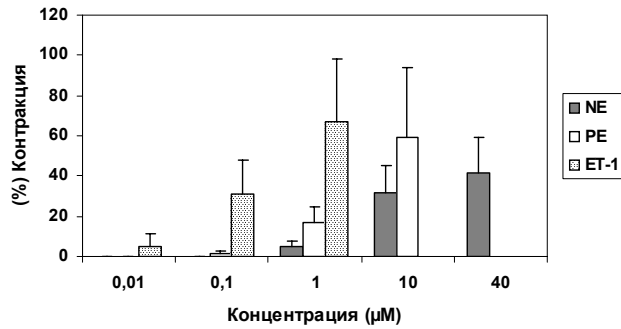


Рис. 2. Контрагирующие эффекты NE, PE и ET-1 на изолированные гладкомышечные сегменты простаты. ET-1 оказался более активным контрагирующим веществом. Максимальная эффективность без статистически достоверного отличия ($p > 0,05$): $1\mu\text{M ET-1}$ вызвал $67 \pm 31\%$ контракцию, $10\mu\text{M PE}$ - $59 \pm 35\%$ и $40\mu\text{M NE}$ - $42 \pm 17\%$; $n=6-7$ (n - число исследованных сегментов)

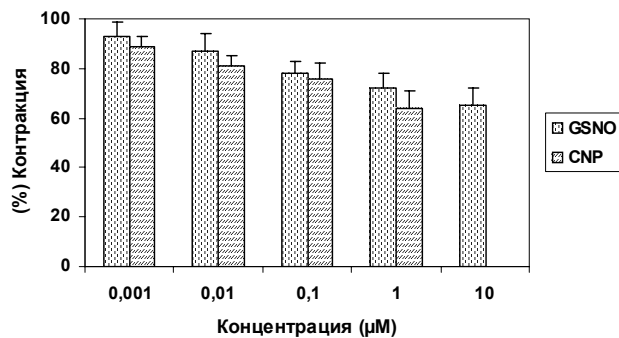
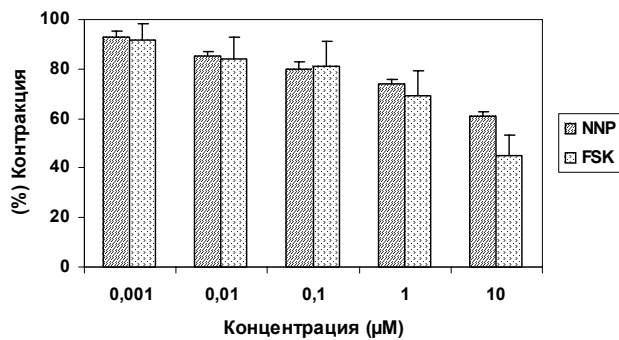


Рис. 3 и 4: Релаксирующие эффекты (3) FSK и NNP и (4) GSNO и CNP на ET-1 индуцированную контракцию изолированных гладкомышечных сегментов простаты. Балки представляют остаточную контракцию (среднее число и стандартное отклонение) после пипетирования вышеуказанных веществ в кумулятивной манере из 6 независимых сегментов простаты

С целью удостоверения витальности гладкомышечных сегментов простаты, использованных для определения сократительных эффектов AT-II, в камерах непосредственно после кумулятивной аппликации AT-II пипетировались $40\mu\text{M NE}$. При этом NE вызвал достоверно более сильное сокращение гладкомышечной ткани, чем без присутствия AT-II: $90 \pm 21\%$ vs. $42 \pm 17\%$ ($p < 0,005$).

Среди тестируемых веществ самым эффективным в релаксации эндотелиновой контракции оказался FSK, максимальный эффект которого составил 55% релаксации исходной контракции (рис. 3). Максимальная эффективность релаксирующих веществ была распределена следующим образом: $\text{FSK} > \text{NNP} > \text{CNP}$ ($1\mu\text{M}$) $> \text{GSNO}$; соответственно в процентах: $55(\pm 8) > 39(\pm 2) > 36(\pm 7) > 35(\pm 7)$ (рис. 3,4). Следовательно, 50% релаксация была достигнута только FSK приблизительно при концентрации $8\mu\text{M}$. FSK лишь при конечной концентрации оказался достоверно более сильным релаксантом, чем NNP и GSNO ($p < 0,05$). Между эффектами NNP, CNP и GSNO достоверного отличия не отмечалось.

В регулировании функции предстательной железы принимают участие как нейрональные механизмы, так и возможно локальные интринзические медиаторы. Среди автономной нервной системы нижнего мочевого тракта, роль несимпатической и парасимпатической (NANC) иннерваций не полностью изучена. Азотистый оксид (NO) и пептиды VIP (vasoactive intestinal polypeptide), NPY (neuropeptide Y) и другие, соответственно как представители нитринергической и пептидергической NANC-системы, регулируют предположительно гладкомышечную функцию предстательной железы [16,18,19]. Особое внимание придаётся NO, который вероятнее всего участвует в расслаблении тонуса гладких мышц мочевого тракта, в том числе и простаты [20].

Среди локальных интринзических факторов следует отметить пептиды ET-1 и AT-II. Ранее проведенные экспериментальные работы указали на возможность локальной продукции данных пептидов в железистых отделах простаты. Выделения рецепторов ET-1 ET-A и ET-B было показано как в фибромускулярной строме, так и железистых отделах органа, в то время как выделение AT_1 (рецептор AT-II) наблюдалось как в периуретральном регионе, так и в фибромускулярной строме [9,21-23]. Следовательно предполагается, что данные пептиды воздействуют (т.е. сокращают) на гладкомышечную ткань простаты паракринным путём.

По сравнению с нормальной тканью простаты гиперплазированная ткань отличается сверхвыделением эндотелиновых рецепторов и повышением активности ангиотензин-конвертирующего энзима (ACE), что, в свою очередь, указывает на возможную патофизиологическую роль эндотелиновой и ангиотензинной систем в

развитии ВРН/LUTS [24,25]. С другой стороны, в гиперплазированной ткани возможны нарушения расслабляющих механизмов, β -адренергической (АС-сАМР) и нитринергической (NO-GC_s-сGMP), что ведёт к преобладанию сокращающих механизмов [26-29].

Таким образом, целью наших *in vitro* экспериментов являлось определение эффектов сАМР- и сGMP-стимулирующих веществ в расслаблении изолированной гладкомышечной ткани простаты, сокращенной эндотелином-1, а также сокращающих эффектов ET-1 и АТ-II.

В расслаблении эндотелинового сокращения самым потентным и эффективным оказался FSK, который смог достичь 50% релаксации исходной контракции. NO-доноры (GSNO и NNP) и CNP оказались менее эффективными и показали до 40% релаксации, данная максимальная эффективность, однако, отличалась достоверно от эффектов данных веществ, определённых при их начальной концентрации (0,001 μ M). Подобные расслабляющие эффекты вышеуказанных веществ наблюдались и в нашей предыдущей работе, в которой для сокращения гладкомышечной ткани простаты использовался адренергический агонист норэпинефрин: 50% релаксацию адренергической контракции показали FSK а также NNP лишь при сверхфизиологической концентрации (50 μ M) [1]. Следует отметить, что, сравнивая максимальные эффекты вышеуказанных расслабляющих веществ, в антагонизме адренергической и пептидергической контракций достоверного отличия не отмечалось. Несмотря на это, достоверное снижение расслабляющего потенциала FSK было найдено: для достижения 50% релаксации пептидергической контракции FSK требовалась вдвое большая концентрация (~8 μ M), чем для 50% релаксации адренергической контракции (~4 μ M). Подобные наблюдения можно объяснить тем, что ET-1 является одним из самых потентных сокращающих веществ как в не- так и в мочеполовой системе, в том числе и в простате [6,10,30,31]. С этим согласуются и результаты наших экспериментов, показавших, что ET-1 обладает более сильным сокращающим свойством, чем адренергические агонисты PE и NE, и, несмотря на это, максимальные сокращающие эффекты ET-1, PE и NE сравнимы.

Что касается АТ-II, наши результаты опровергают центральную роль данного пептида в сокращении гладких мышц простаты. Об этом свидетельствуют и другие результаты, которые показали лишь минимальные сокращения гладкомышечной ткани простаты собаки в присутствии АТ-II [32]. Однако для гиперплазированной простаты характерно повышение АСЕ-активности и усиление производства АТ-II, что, в свою очередь, сопровождается дисрегулированием ангиотензинового рецептора АТ₁ [9,25]. Этот феномен объясняется возможным сверхстимулированием и десензибилизова-

нием данного рецептора при повышении концентрации АТ-II. Возможным механизмом действия ангиотензиновой системы предполагается также модулирование симпатической иннервации: под влиянием АТ-II наблюдалось стимулирование пресинаптического освобождения NE из симпатических нервных окончаний простаты крыс [8]. В наших экспериментах наблюдалось достоверное усиление сокращающих свойств NE в присутствии АТ-II, что даёт повод к предположению о влиянии АТ-II и в действии NE на их постсинаптические адренорецепторы. Следовательно, хотя ангиотензиновая система кажется не играет прямую роль в сокращении гладких мышц простаты, наиболее вероятно её участие в дисрегулировании периферической симпатической нервной системы.

В регулировании эндокринной тестикулярной, а также эректильной функций, предположительно, принимает участие натриуретический пептид С-типа (CNP) [33,34]. В пенильном губчатом теле человека было показано выделение рецептора CNP (GC-B) и расслабляющая способность данного пептида (40%), которая сопровождалась достоверным повышением внутриклеточной сGMP-концентрации [34]. Подобная эффективность CNP наблюдалось в наших актуальных и предыдущих экспериментах, в которых эффекты CNP в расслаблении адренергической и пептидергической контракций гладкомышечных сегментов простаты были без достоверного отличия. Следует также отметить, что функциональные эффекты CNP как в расслаблении гладкомышечного тонуса, так и в стимулировании внутриклеточной сGMP-концентрации не отличались достоверно от таковых эффектов NO-доноров [1]. Следовательно, стимулирование цитозолической или мембранассоциированной гуанулат циклазы посредством NO или CNP является эквивалентным в внутриклеточной сGMP-аккумуляции и ведёт к последующему расслаблению тонуса гладких мышц простаты.

Расслабляющие действия вышеуказанных веществ в гладкомышечных сегментах простаты соответственно сопровождалась достоверным повышением внутриклеточного уровня циклических нуклеотидов сАМР и сGMP [1]. В регулировании тонуса простаты возможно взаимодействие сАМР- и сGMP-зависящих механизмов: так, например, FSK вызвал не только достоверное повышение внутриклеточной сАМР-, но и сGMP-концентрации. Для сравнения, Юкерт и соавторы [35] смогли показать, что расслабляющие эффекты FSK в изолированной пенильной гладкомышечной ткани почти эквивалентно антагонизируются как ингибитором прокеинкиназы А (PKA), так и G (PKG). Таким образом, не исключено, что взаимодействие и/или синергизм действия обоих расслабляющих механизмов играет важную роль и в регулировании гладкомышечного тонуса простаты.

В заключение отметим, что наши данные впервые выявляют, что *in vitro* сАМР- и сGMP-стимулирующие вещества противодействуют в зависимости от их концентрации сокращению гладкомышечной ткани простаты, вызванному эндотелином-1. В согласии с выводами прошлых работ, наши результаты подтвердили значение АС-сАМР- и NO-GC_s-сGMP-сигналкасков в регуляции гладкомышечного тонуса простаты и указывают на альтернативные внутриклеточные механизмы для будущего лечения BPS [36].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кедия Г., Кедия М., Трус М., Ионас У., Чигогидзе Т., Манагадзе Л. Функциональные эффекты нового класса NO-доноров и натриуретического пептида С-типа на изолированную гладкомышечную ткань человеческой простаты // Georgian Med News. – 2004. – N 6(111). – P. 18-24.
2. Andersson K.E. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists // World. J. Urol. – 2002. – N19. – P. 390-396.
3. Roehrborn C.G., Schwinn D.A. Alpha₁-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia // J Urol. – 2004. – N171. – P. 1029-1035.
4. McConnel J.D., Roehrborn C.G., Bautista D.M., Andriole G.L.Jr, Dixon C.M., Kusek J.W., Lepor H., McVary K.T., Nyberg L.M.Jr, Clarke H.S., Crawford E.D., Diokno A., Foley J.P., Foster H.E., Jacobs S.C., Kaplan S.A., Lieber M.M., Lucia M.S., Miller G.J., Menon M., Milam D.F., Ramsdell J.W., Schenkman N.S., Slawin K.M., Smith J.A. for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // NEJM – 2003. – N349. – P. 2387-2398.
5. Roehrborn C.G., Marks L.S., Fenter T., Freedman S., Tuttle J., Gittleman M., Morrill B., Wolford E.T. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia // Urology. – 2004. – N63. – P. 709-715.
6. Langenstroer P., Tang R., Shapiro E., Divish B., Opgenorth T., Lepor H. Endothelin-1 in the human prostate: tissue levels, source of production and isometric tension studies // J. Urol. – 1993. – N149. – P. 495-499.
7. Mumtaz F.H., Dashwood M.R., Thompson C.S., Khan M.A., Naylor A.M., Mikhailidis D.P., Morgan R.J. Autoradiographic localization and contractile properties of prostatic endothelin receptors in patients with bladder outlet obstruction // Eur. Urol. – 2001. – N39. – P. 48-56.
8. Fabiani M.E., Sourial M., Thomas W.G., Johnston C.I., Frauman A.G. Angiotensin II enhances noradrenaline release from sympathetic nerves of the rat prostate via a novel angiotensin receptor: implications for the pathophysiology of benign prostatic hyperplasia // J. Endocrinol. – 2001. – N171. – P. 97-108.
9. Dinh D.T., Frauman A.G., Somers G.R., Ohishi M., Zhou J., Casley D.J., Johnston C.I., Fabiani M.E. Evidence for activation of the rennin-angiotensin system in the human prostate: increased angiotensin II and reduced AT1 receptor expression in prostatic hyperplasia // J. Pathol. – 2002. – N196 – P. 213-219.
10. Yanagisawa M., Kurihara S., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // Nature. – 1988. – N332. –P. 411-415.
11. Truss M.C., Becker A.J., Eckert S., Schultheiss D., Machtens S., Jonas U., Stief C.G. Selective pharmacological manipulation of the smooth muscle tissue of the genitourinary tract: a glimpse into the future // BJU Int. – 1999. – N 83(Suppl. 2). – P. 36-41.
12. Andersson K.E. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction // J. Urol. – 2003. – N 170 (2). – P. 6-14.
13. Drescher P., Eckert R.E., Madsen P.O. Smooth muscle contractility in prostatic hyperplasia: role of cyclic adenosine monophosphate // Prostate. – 1994. – N25. – P. 76-80.
14. Normandin D.E., Lodge N.J. Pharmacological characterization of the isolated canine prostate // J. Urol. – 1996. – N 155(5). – P. 1758-1761.
15. Takeda M., Tang R., Shapiro E., Burnett A.L., Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates // Urology. – 1995. – N45. – P. 440-446.
16. Hedlund P., Ekstrom P., Larsson B., Alm P., Andersson K.E. Heme oxygenase and NO-synthase in the human prostate – relation to adrenergic, cholinergic and peptide-containing nerves // J. Auton. Nerv. Syst. – 1997. – N63. – P. 115-126.
17. Carvajal J.A., Germain A.M., Huidobro-Toro J.P., Weiner C.P. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation // J. Cell. Physiol. – 2000. – N184. – P. 409-420.
18. Burnett A.L., Maguire M.P., Chamness S.L., Ricker D.D., Takeda M., Lepor H., Chang T.S. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate // Urology. – 1995. – N45. – P. 435-439.
19. Ventura S., Lau Wak., Buljubasich S., Pennefather J.N. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) inhibits contractions of the prostatic stroma of the rat but not the guinea-pig // Reg. Pep. – 2000. – N91. – P. 63-73.
20. Hedlund P. Nitric oxide/cGMP-mediated effects in the outflow region of the lower urinary tract – is there a basis for pharmacological targeting of cGMP? // World J. Urol. – 2005. – N23. – P. 362-367.
21. Kobayashi S., Tang R., Wang B., Opgenorth T., Stein E., Shapiro E., Lepor H. Localization of endothelin receptors in the human prostate // J. Urol. – 1994. – N151. – P. 736-766.
22. Prayer-Galetti T., Rossi G.P., Belloni A.S., Albertin G., Battanello W., Piovan G., Gardiman M., Pagano F. Gene expression and autoradiographic localization of endothelin-1 and its receptors A and B in the different zones of the normal human prostate // J. Urol. – 1997. – N157. – P. 2334-2339.
23. Dinh D.T., Frauman A.G., Sourial M., Casley D.J., Johnston C.I., Fabiani M.E. Identification, distribution, and expression of angiotensin II receptors in the normal human prostate and benign prostatic hyperplasia // Endocrinology. – 2001. – N142. –P. 1349-1356.
24. Kondo S., Morita T., Tashima Y. Benign prostatic hypertrophy affects the endothelin receptor density in the human urinary bladder and prostate // Urol. Int. – 1995. – N54. – P. 198-203.
25. Nassis L., Frauman A.G., Ohishi M., Zhou J., Casley D.J., Johnston C.I., Fabiani M.E. Localization of angiotensin-converting enzyme in the human prostate: pathological expression in benign prostatic hyperplasia // J. Pathol. – 2001. – N195. – P. 571-579.
26. Yokoyama E., Furuya S., Kumamoto E. Quantitation of alpha₁ and beta-adrenergic receptor densities in the normal and hypertrophied prostate // Jpn. J. Urol. – 1985. – N76. –P. 525-537.
27. Tsujii T., Azuma H., Yamaguchi T., Oshima H. A possible role of decreased relaxation mediated by beta-adrenoceptors in bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia // Br. J. Pharmacol. – 1992. – N107. –P. 803-807.
28. Bloch W., Klotz T., Loch C., Schmidt G., Engelmann U.,

- Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide // *Prostate*. – 1997. - N33. - P. 1-8.
29. Aikawa K., Yokota T., Okamura H., Yamaguchi O. Endogenous nitric oxide – mediated relaxation and nitrinergic innervation in the rabbit prostate: the change with aging // *Prostate*. – 2001. - N48. - P. 40-46.
30. Becker A.J., Bckert S., Stief C.G., Truss M.C., Hartmann U., Sohn M., Jonas U. Systemic and cavernous plasma levels of endothelin 1 in healthy males during different functional conditions of the penis // *World J. Urol.* – 2000. - N18. – P. 227-231.
31. Bckert S., Ehlers V., Nsner V., Oelke M., Kauffels W., Scheller F., Jonas U. In vitro functional responses of isolated human vaginal tissue to selective phosphodiesterase inhibitors // *World J. Urol.* – 2005. - N23. –P. 398-404.
32. Steidle C.P., Cohen M.L., Neubauer BL. Bradykinin-induced contractions of canine prostate and bladder: effect of angiotensin-converting enzyme inhibition // *J. Urol.* – 1990. - N144. - P. 390-392.
33. Middendorff R., Davidoff M.S., Behrends S., Mewe M., Miethens A., Muller D. Multiple roles of the messenger molecule cGMP in testicular function // *Andrologia*. – 2000. - N32. – P. 55-59.
34. Кьthe A., Reinecke M., Bckert S., Becker A., David I., Heitland A., Stief C.G., Forssmann W.G., Мдгert HJ. Expression of guanylyl cyclase-B in the human corpus cavernosum penis and the possible involvement of its ligand C-type natriuretic polypeptide in the induction of penile erection // *J. Urol.* – 2003. - N169. – P. 1918-1922.
35. Bckert S., Hedlund P., Waldkirch E., Sohn M., Jonas U., Andersson K.E., Stief C.G. Interactions between cGMP- and cAMP-pathways are involved in the regulation of penile smooth muscle tone // *World J. Urol.* – 2004. – N 22(4). – P. 261-266.
36. Andersson K.E., Chapple C.R., Hufner K. Future drugs for the treatment of benign prostatic hyperplasia // *World J. Urol.* – 2002. - N19. – P. 436-442.

SUMMARY

IN VITRO EFFECTS OF DRUGS INTERFERING WITH THE CAMP- AND CGMP-PATHWAYS ON THE TENSION INDUCED BY ENDOTHELIN-1 OF ISOLATED HUMAN PROSTATE TISSUE

Kedia¹ G., Bckert¹ S., Kedia³ M., Truss² M.C., Chigogidze³ T., Jonas¹ U., Managadze³ L.

¹Department of Urology, Hannover Medical School, Germany; ²Department of Urology, Clinicum Dortmund, Germany; ³Department of Urology, National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

Results from experimental studies suggested a significance of the nitric oxide (NO)-cGMP- and cAMP-pathways in the control of the function of the smooth musculature of the human prostate. In addition, it has also been assumed that the vasoconstrictory peptide endothelin-1(ET-1) may play a role in the dynamic component of benign prostatic hyperplasia (BPH) and the so-called lower urinary tract symptomatology (LUTS). Nevertheless, up till now, little is known as to potential interactions between the contraction of prostatic smooth muscle mediated by ET-1 and the relaxation induced by NO and cGMP. Thus, it was the aim of the study to elucidate the effects of drugs interfering with the cGMP-pathway on the tension induced by ET-1 of isolated human prostate tissue, as well as contractile responses of isolated strip preparations to ET-1 and angiotensin-II (AT-II).

Macroscopically normal human prostate tissue from the transition zone was obtained from male patients who had undergone surgery for localized cancer of the prostate or urinary bladder. Using the organ bath technique, the ability of ET-1 and AT-II to contract isolated prostate strips was evaluated. In another set-up, the effects of the NO-donor S-nitrosogluathione (GSNO) and C-type natriuretic peptide(CNP), known as an endogenous ligand of the membrane bound guanylyl cyclase, (1nM-1/10μM) on the tension induced by 0,1μM ET-1 of human prostate strips were investigated. The adenylyl cyclase stimulating agents forskolin and NO-donor natrium nitroprusside (NNP) were used as reference compounds.

While AT-II failed to contract the prostate tissue, ET-1 induced stable and reproducible contractions of the tissue strips. The tension induced by 0,1μM ET-1 was dose-dependently reversed by the drugs. The rank order of efficacy was forskolin >NNP>CNP(1μM)>GSNO. R_{max} values ranged from 55% (forskolin) to 35% (GSNO). Forskolin was the only compound which reached an EC₅₀ value.

Our results demonstrate that drugs in terfering with the cGMP- and cAMP-pathways can reverse the tension induced by ET-1. These findings are in support of the hypothesis that both cGMP and cAMP contribute to the control of the prostate smooth muscle tension and may provide new strategies for the future pharmacotherapy of LUTS und BPH.

Key words: benign prostatic hyperplasia, functional responses, nitric oxide, cGMP, cAMP.

РЕЗЮМЕ

IN VITRO ЭФФЕКТЫ САМР/CGMP – СТИМУЛИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В РАССЛАБЛЕНИИ СОКРАЩЕНИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРОСТАТЫ, ВЫЗВАННОГО ЭНДОТЕЛИНОМ-1

Кедия¹ Г., Юкерт¹ С., Кедия³ М., Трусс² М., Чигогидзе³ Т., Ионас¹ У., Манагадзе³ Л.Г.

¹Медицинский институт Ганновера, отделение урологии, Германия; ²Клиникум Дортмунд, отделение урологии, Германия; ³Тбилисский национальный центр урологии им. акад. А.П. Цулукидзе

Результаты прошлых экспериментальных работ указывают на возможную роль NO-cGMP- и cAMP-зависящих внутриклеточных систем в контроле гладкомышечной функции предстательной железы. Предполагается также участие сосудосократительного пептида эндотелина-1 (ET-1) в развитии динамического компонента синдрома доброкачественной простаты (BPS). Несмотря на это, на сегодняшний день неизвестно как вещества, вызывающие cGMP-зависящее расслабление могут противодействовать сокращению гладкомышечной ткани простаты, вызванного ET-1-ом. Следовательно, целью данных in vitro функциональных экспериментов явилось определение релаксирующих эффектов представителя нового класса NO-доноров S-нитрозоглутагиона (GSNO) и натриуретического пептида С-типа (CNP) на гладкомышечные сегменты простаты, стимулированной ET-1 как и сократительных эффектов ET-1 и ангиотензина-II (AT-II).

Макроскопически нормальная ткань была добыта из периретрального региона и переходной зоны простаты после радикальных операций простаты или мочевого пузыря. Используя стандартное оборудование для изометрических исследований, сперва были изучены сократительные действия пептидов ET-1 и AT-II в изолированных гладкомышечных сегментах простаты. В другой экспериментальной части были определены релаксирующие действия GSNO и CNP (1 nM-1/10 μM) на сокращение вызванного 0,1 μM ET-1. Для сравнения были использованы также натриум нитропруссид (NO-донор) и форсколин (FSK, AC-активатор).

ET-1 оказался самым сильным сократительным средством, в то время как AT-II не смог сократить изолированные сегменты простаты. Эндотелиновое сокращение было расслаб-

лено cGMP- и сAMP-стимулирующими веществами в зависимости от их концентрации. Максимальная эффективность релаксирующих веществ была распределена следующим образом: FSK > NNP > CNP (1 μM) > GSNO, соответственно в процентах от 55% (FSK) до 35% (GSNO). Следовательно, 50% релаксация была достигнута только FSK-ом.

Данные результаты впервые показывают, что сAMP- и сGMP-стимулирующие вещества противодействуют сокращению изолированной гладкомышечной ткани простаты, вызванному ET-1-ом. В согласии с выводами прошлых работ, наши результаты подтвердили значение AC-сAMP- и NO-GC_s-сGMP-сигналкаскады в регулировании гладкомышечного тонуса простаты и указывают на альтернативные внутриклеточные механизмы для будущего лечения BPS.

Научный обзор

ROLE OF TGF-β IN PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY

Pantsulaia T.

Al. Culukidze National Center of Urology; Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical Academy

Diabetic nephropathy is a major long-term complication of diabetes mellitus and is a leading cause of end-stage renal disease, and accounts for significant morbidity and mortality in patients with diabetes.

Diabetic nephropathy is characterized by specific renal morphological and functional alternations [1]. Features of early diabetic renal changes are glomerular hyperfiltration [2-4], glomerular and renal hypertrophy [5], increased urinary albumin excretion (UAE) [6-8], thickening glomerular basement membrane (GBM) [9], and mesangial expansion with the accumulation of extracellular matrix (ECM) [10,11] proteins such as collagen, fibronectin, and laminin. Advanced diabetic nephropathy is characterized by proteinuria [12,13], a decline in renal function, glomerulosclerosis, and interstitial fibrosis [14].

During the initial stages of diabetic nephropathy [15], hyperglycemia [16-19] and hypertension [20-22] damage the main structures of kidney causing hyperfiltration [2-4], hypertrophy [5] and microalbuminuria [23]. As kidney disease progresses, proteinuria develops as a result of increased permeability of the glomeruli, and the excessive production and build up of extracellular matrix components leads to pathological scarring or chronic fibrosis. Fibrosis is a major factor in the late-stage progression of diabetic

nephropathy, and, without specific interventions, causes a decline in glomerular filtration rate (GFR) [9,24] and ultimately leads to end-stage renal disease ESRD.

The earliest clinical evidence of nephropathy is the appearance of low but abnormal levels (≥ 30 mg/day or 20 μg/min) of albumin in the urine, referred to as microalbuminuria, and patients with microalbuminuria are referred to as having incipient nephropathy [23].

The earliest morphologic abnormality in diabetic nephropathy is the thickening of the glomerular basement membrane and expansion of the mesangium due to the accumulation of extracellular matrix [9,10].

Three major histologic changes occur in the glomeruli of persons with diabetic nephropathy. First, mesangial expansion [9,11,25] is directly induced by hyperglycemia [15-18,26], perhaps via increased matrix production or glycosylation of matrix proteins. Second, GBM thickening occurs [9]. Third, glomerular sclerosis is caused by intraglomerular hypertension [11,25].

Accumulating evidence suggests that the TGF-β system plays important roles in the pathogenesis of diabetic nephropathy [27,28]. The TGF-β system belongs to the TGF-β

superfamily of multifunctional cytokines [29]. TGF- β is secreted, in most cells, in a large latent complex that has no biological activity [29,30]. This complex consists of three components: a homodimer of mature TGF- β , a TGF- β latency-associated peptide (LAP), and a latent TGF- β binding protein (LTBP) [30]. Cleavage of both LTBP and LAP is necessary for TGF- β activation [29].

TGF- β has three isoforms [29]. Each isoform (TGF- β 1, TGF- β 2 and TGF- β 3) has fibrogenic effects on renal cells. TGF- β 1 increases - β 2 and - β 3 production in a small and inconsistent manner. In contrast, TGF- β 2 and - β 3 stimulate TGF- β 1 [31].

The evidence implicating TGF- β overexpression in the pathogenesis of diabetic nephropathy is now overwhelming [27,32]. In the pre-cytokine era a number of factors were thought to play a role in diabetic nephropathy. These factors, including high levels of glucose, increased glomerular pressure, mesangial cell stretch, activation of renin-angiotensin II, hypertension and non-enzymatic glycation of proteins, have all been shown to induce TGF- β production in the kidney [27].

Increased glomerular capillary pressure [24] occurs early in diabetes and is associated with hyperfiltration [2-4] at the glomerulus. The glomerular mesangium expands, initially by cell proliferation and then by cell hypertrophy. Increased mesangial stretch and pressure can stimulate this expansion, as can high glucose levels. TGF- β is particularly important in the mediation of expansion and later fibrosis via the stimulation of collagen and fibronectin [24,33].

Hyperglycemia increases the expansion of TGF- β in the glomeruli and of matrix proteins specifically stimulated by this cytokine [9,33]. TGF- β may contribute to both the cellular hypertrophy and enhanced collagen synthesis observed in persons with diabetic nephropathy.

Among diabetic patients, HbA(1C) significantly correlates with TGF- β 1 urinary excretion (34). Urinary TGF- β 1 levels may represent a valid indicator of acute glomerular fibrosis associated with mesangial proliferation in glomerulonephrities. In newly diagnosed diabetic patients, hyperglycemia seems to represent the principal factor leading to TGF- β 1 overproduction [34,35].

Diabetic nephropathy is characterized by hypertrophy of the glomerular and tubuloepithelial structures and thickening of the glomerular and tubular basement membrane, due largely to the effects of hyperglycemia [36]. The cytokine TGF- β 1 appears to be a key mediator for this changes [37]. TGF- β 1 expression is enhanced in the presence of diabetes, either as a direct consequence of hyperglycemia or indirectly via the formation of early or advanced glyca-

tion end products [37]. Hyperglycemia stimulates the condensation reactions between glucose and proteins, and an early product of this reaction is an Amadori protein. Amadori albumin is the major early glycosylated protein, and such proteins may undergo further modifications to form advanced glycation end products. TGF- β 1 also upregulates the expression of a serine/threonine kinase, which indirectly stimulates the renin angiotensin system [38]. Angiotensin II is a potent stimulus for TGF- β 1 [39] and may be the mechanism by which hypertension results in renal damage. Angiotensin II may also further explain why the blockade of the renin angiotensin system is particularly effective in slowing progression of renal disease [40].

Morphological features such as accumulation of extracellular matrix proteins, thickening of glomerules' basement membranes are prior to microalbuminuria. Clinical studies established that urine and serum TGF- β 1 levels may be significant in prognosing and evaluating a risk for developing diabetic nephropathy [41,42]. After observation of patients with type II diabetes mellitus it was established that the increase of serum creatinine concentration and that of microalbuminuria value were higher in those patients, whose initial TGF- β 1 levels exceeded normal values. A positive correlation between urine TGF- β 1 level and the progression of renal failure measured by the increase of serum creatinine level was observed [43-45].

Considerable evidence suggests that the intrarenal renin-angiotensin system [45] plays an important role in diabetic nephropathy. Angiotensin-converting enzyme (ACE) [46] inhibitors and angiotensin II (Ang) receptor blockers (ARBs) can slow the progression of the disease in humans. Glucose and AngII have been shown to produce similar effects on renal cells [45]. The effects of glucose and AngII on mesangial matrix metabolism may be mediated by TGF- β . Exposure of mesangial cells to glucose or AngII increases TGF- β expression and secretion. High-glucose milieu of diabetes increases AngII production by renal, and especially, mesangial cells, which results in stimulation of TGF- β secretion, leading to increased synthesis and decreased degradation of matrix proteins, thus producing matrix accumulation [45,46].

Blockade of renin angiotensin system reduces the rate of progression of renal dysfunction in patients with diabetic nephropathy [46-48]. Although the renoprotective effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) have been attributed to their hemodynamic effects, emerging evidence suggests that these agents may also exert beneficial effects by reducing the production of locally active growth factors. In particular, angiotensin II, acting its type I receptor, potently induced synthesis of TGF- β [49], a profibrotic growth factor that has been consistently implicated in the pathogenesis of diabetic nephropathy [32].

Increased renal production of TGF- β is a feature of diabetes [44], with increased urinary TGF- β excretion noted in patients with diabetes and nephropathy [50]. Indeed, urinary TGF- β excretion may not only be a marker of evolving nephropathy but has also been implicated in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in diabetic kidney disease [51]. In addition to diabetes and angiotensin II, high dietary salt may also induce renal fibrosis via TGF- β -dependent pathways [52], suggesting that it may also contribute to the pathogenesis of diabetic nephropathy.

The critical role of hyperglycemia in the genesis of diabetic nephropathy has been established by cell culture studies, experimental animal models, and clinical trials. Certain cytokines and growth factors have been identified as likely mediators of the effects of high ambient glucose on the kidney, but prominent among these is TGF- β , a prototypical hypertrophic and fibrogenic cytokine. Overexpression of TGF- β has been demonstrated in the glomerular and tubulointerstitial compartments of experimental diabetic animals [53].

The structural renal changes in diabetes consist of glomerular and tubuloepithelial hypertrophy [5,54], followed by thickening of glomerular and tubular basement membranes [9,53,54] and progressive accumulation of extracellular matrix proteins in the mesangium and the interstitium.

TGF- β is one effector molecule that has been studied extensively as a major mediator of the hypertrophic and pro-sclerotic changes in the diabetic kidney disease [28,55]. TGF- β stimulates the synthesis of key extracellular matrix molecules including type I collagen, type IV collagen, fibronectin, and laminin [56]. TGF- β also decreases matrix degradation by inhibiting proteases as well as activating protease inhibitors (plasminogen activator inhibitor-1) [57].

High glucose stimulates hypertrophy of proximal and mesangial cells [58,59] and stimulates the production of matrix molecules such as fibronectin and collagens in these cells as well as in epithelial, endothelial, and interstitial-fibroblastic cells [58,60-65]. In almost all renal cell types, high ambient glucose upregulates the expression and bio-activity of TGF- β [37,60,63,66].

The association of diabetic glomerulopathy with increased renal production of type IV collagen, a prominent constituent of the thickened basement membrane and expanded mesangium, has prompted measurement of the concentration of this extracellular matrix protein in biologic fluids in the hope that such measurements might serve as a useful indicator of early diabetic renal disease. Indeed, the excretion of collagen IV has been found to be increased in type 1 [50,67] and type 2 [67-70] diabetes, without [50,69,70] or with [50,68,71,72] microalbuminuria or overt proteinuria [50,67,71].

Urinary type IV collagen excretion significantly increases in diabetic patients with microalbuminuria [69], especially those with albumin excretion above 200mg/24h. Urinary type IV collagen excretion in diabetics negatively correlates with creatinine clearance. In renal biopsies from subjects with elevated collagen excretion, the glomeruli showed pathological changes typical of diabetic nephropathy [73].

Thus, diabetic nephropathy, the main complication of diabetes is characterized by hypertrophy of the glomerular and tubuloepithelial structures, thickening of the glomerular and tubular basement membrane, and progressive accumulation of extracellular matrix proteins, such as type I collagen, type IV collagen, fibronectin, and laminin. The major mediator of these changes is TGF- β .

REFERENCES

1. Jorge L.G., de Azevedo M.J., Silverio S.P., Canana L.H., Caramori M.L., Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // *Diabetes Care*. – 2005. - N28. – P. 1617-6.
2. Caramori M.L., Gross J.L., Pecis M., de Azevedo M.J. Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study // *Diabetes Care*. – 1999. - N22. – P. 1512–1516.
3. Silveiro S.P., da Costa L.A., Beck M.O., Gross J.L. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 1998. - N21. – P. 1521–1524.
4. Dahlquist G., Stattin EL, Rudberg S: Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy: a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients // *Nephrol Dial Transplant*. – 2001. - N16. – P. 1382–1386.
5. Wayne A., Border & Nancy A. Nobel. Evidence that TGF- β should be a therapeutic target in diabetic nephropathy // *Kidney Int*. – 1998. – N 54(4). – P. 1390-1391.
6. Mauer S.M., Steffes M.W., Ellis E.N., Sutherland D.E., Brown D.M., Goetz F.C. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy // *J Clin Invest*. – 1984. - N74. – P. 1143–1155.
7. Caramori M.L., Kim Y., Huang C., Fish A.J., Rich S.S., Miller M.E., Russell G., Mauer M. Cellular basis of diabetic nephropathy. 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2002. - N51. – P. 506–513.
8. White K.E., Bilous R.W. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationships that are similar to type 1 disease // *J Am Soc Nephrol*. – 2000. - N11. – P. 1667–1673.
9. Sandeep S.S. Diabetic Nephropathy. - 2004.
10. Cooper M.E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy // *Lancet*. – 1998. – v10. 18. – N 352(9123). – P. 213-9.
12. Ruggenenti P., Remuzzi G. Nephropathy of type-2 diabetes mellitus // *J Am Soc Nephrol*. – 1998. N9. – P. 2157–2169.
13. Remuzzi G., Ruggenenti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression // *Kidney Int*. – 1997. - N51. – P. 2–15.
14. Katz A., Caramori M.L., Sisson-Ross S., Groppoli T., Basgen J.M., Mauer M. An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients // *Kidney Int*. – 2002. - N61. - P. 2058-2066.

15. Fibro Gen 2005. Diabetic nephropathy.
16. The microalbuminuria collaborative study group: predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study // *Diabet Med.* – 1999. - N16. – P. 918-925.
17. Gall M.A., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H.H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study // *BMJ.* – 1997. - N314. - P. 783-788.
18. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* – 2000. - N321. – P. 405-412.
19. Berg U.B., Torbjornsdotter T.B., Jaremko G., Thalme B. Kidney morphological changes in relation to long-term renal function and metabolic control in adolescents with IDDM // *Diabetologia.* – 1998. - N41. – P. 1047-1056.
20. Ravid M., Brosh D., Ravid-Safran D., Levy Z., Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia // *Arch Intern Med.* – 1998. - N158. - P. 998-1004.
21. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A., Yudkin J.S., Matthews D.R., Cull C.A., Wright A.D., Turner R.C., Holman R.R. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *BMJ.* – 200. - N321. – P. 412-419.
22. Nelson R.G., Knowler W.C., Pettitt D.J., Hanson R.L., Bennett P.H. Incidence and determinants of elevated urinary albumin excretion in Pima Indians with NIDDM // *Diabetes Care.* – 1995. - N18. – P. 182-187.
23. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. - *Diabetes Care.* – 2003. - N26. – P. 94-98.
24. Augustine J., Donald G. Diabetic nephropathy. - 2003.
25. Raptis A.E., Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2001. - N109. - Suppl 2. – P. 424-37.
26. Tanaka Y., Atsumi Y., Matsuoka K. et al. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients // *Diabetes Care.* – 1998. - N 21(1). – P. 116-20.
27. Sharma K., Ziyadeh F.N. Hyperglycemia and diabetic kidney disease: the case for transforming growth factor-beta as a key mediator (Review Article) // *Diabetes.* – 1995. - N44. – P. 1139-1146.
28. Reeves W.B., Andreoli T.E. Transforming growth factor beta contributes to progressive diabetic nephropathy // *Proc Natl Acad Sci US.* – 2000. - N97. – P. 7667-7669.
29. Piek E., Heldin C.H., Ten Dijke P. 1999 Specificity, diversity, and regulation in TGF- β superfamily signalling // *FASEB J.* – 1999. - N13. – P. 2105-2124.
30. Oklu R., Hesketh R. The latent transforming growth factor beta binding protein (LTBP) family (Review Article) // *Biochem. J.* – 2000. - N352 (Pt 3). – P. 601-610.
31. Yu L., Border W.A., Huang Y., Noble N.A. TGF-beta isoforms in renal fibrogenesis // *Kidney Int.* – 2003. - N 64(3). – P. 844-56.
32. Border W.A., Yamamoto T., Noble N.A. Transforming growth factor β in diabetic nephropathy // *Diab Metab Rev.* – N12. – P. 309-339.
33. Chen Sh., Jim B., Ziyadeh F.N. Diabetic nephropathy and transforming growth factor- β : transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up.
34. De Muro P., Feadda R., Fresu P., Masala A., Cigni A., Concas G., Mela M.G., Satta A. Carcassi A., Sanna G.M., Cherchi G.M. Urinary transforming growth factor-beta 1 in various types of nephropathy // *Pharmacol Res.* – 2004. - N 49(3). – P. 293-8.
35. Rivarola E.W., Moyses-Neto M., Dantas M., Da-Silva C.G., Volpini R., Coimbra T.M. Transforming growth factor- β activity in urine of patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1999. – N 32(12). - P. 525-8.
36. Ziyadeh F.N. The extracellular matrix in diabetic nephropathy // *Am J Kidney Dis.* – 1993. - N22. – P. 736-744.
37. Rocco M.V., Chen Y., Goldfarb S., Ziyadeh F.N. Elevated glucose stimulates TGF- β gene expression and bioactivity in proximal tubule // *Kidney Int.* - 1992. - N41. – P. 107-114.
38. Lang F., Klingel K., Wagner C.A., Stegen C., Warntges S., Friedrich B., Lanzendorfer M., Melzig J., Moschen I., Steuer S., Waldegger S., Sauter M., Paulmichl M., Gerke V., Rislis T., Gamba G., Capasso G., Kandolf R., Hebert S.C., Massry S.G., Broer S. Deranged transcriptional regulation of cell-volumesensitive kinase hSGK in diabetic nephropathy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. - N97. – P. 7667-7669.
39. Sun Y., Zhang J.Q., Ramires F.J. Local angiotensin II and transforming growth factor- β in renal fibrosis of rat // *Hypertension.* – 2000. - N35. – P. 1078-1084.
40. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data // *Ann Intern Med.* – 2001. - N134. – P. 370-379.
41. Korpinen E., Teppo A.M., Hukkanen L., Akerblom H.K., Gronhagen-Riska C., Vaarala O. Urinary transforming growth factor-beta 1 and alpha 1-microglobulin in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2000. - N 23(5). – P. 664-8.
42. Paczek L., Kropiewnicka H.E., Senatirski G., Bartłomieczyk I. Urine TGF-beta 1 concentration in patients with type II diabetes mellitus-prognostic values // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2002. – N 108(2). – P. 745-52.
43. Sato H., Iwano M., Akai Y., Kurioka H., Kubo A., Yamaguchi T., Hirata E., Kanauchi M., Dohi K. Increased excretion of urinary transforming growth factor-beta 1 in patients with diabetic nephropathy // *Am. J. Nephrol.* – 1998. – N 18(6). – P. 490-4.
44. Sharma K., Ziyadeh F.N., Alzahabi B., McGowan T.A., Kapoor S., Kurnik B.R., Kurnik P.B., Weisberg L.S. Increased renal production of transforming growth factor-beta 1 in patients with type II diabetes // *Diabetes.* – 1997. – N 46(5). – P. 854-9.
45. Leehey D.J., Singh A.K., Alavi N., Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy // *Kidney Int Suppl.* – 2000. - N77. – P. 93-8.
46. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. for the collaborative study group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *N Engl J Med.* – 1993. - N329. – P. 1456-1462.
47. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Snapinn S.M., Zhang Z., Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N Engl J Med.* – 2001. - N345. - P. 861-869.
48. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B., Ritz E, Atkins R.C., Rohde R., Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N Engl J Med.* – 2001. - N345. – P. 851-860.
49. Wolf G. Link between angiotensin II and TGF-beta in the

- kidney // Miner Electrolyte Metab. – 1998. - N24. – P. 174–180.
50. Ellis D., Forrest K.Y., Erbey J., Orchard T.J. Urinary measurement of transforming growth factor-beta and type IV collagen as new markers of renal injury: application in diabetic nephropathy // Clin Chem. – 1998. – N44. – P. 950-956.
51. Wang S.N., LaPage J., Hirschberg R. Role of glomerular ultrafiltration of growth factors in progressive interstitial fibrosis in diabetic nephropathy // Kidney Int. – 2000. - N57. – P. 1002–1014.
52. Yu H.C., Burrell L.M., Black M.J., Wu L.L., Dilley R.J., Cooper M.E., Johnston C.I. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats // Circulation. – 1998. - N98. – P. 2621–2628.
53. Ziyadeh F.N. Mediators of Diabetic Renal Disease: The Case for TGF- β as the Major Mediator // J Am Soc Nephrol. – 2004. - N15. – P. 55-57.
54. Gilbert R.E., Akdeniz A., Terri J., A. and G. Jerums. Urinary TGF- β in patients with diabetic nephropathy: implications for the pathogenesis of tubulointerstitial pathology // Nephrol Dial Transplant. - 2001. - N16. – P. 2442-2443.
55. Ziyadeh F.N. Evidence for the involvement of transforming growth factor- β in the pathogenesis of diabetic kidney disease: Are Koch's postulates fulfilled? // Curr Pract Med. – 1998. - N1. – P. 87-89.
56. Sharma K., Ziyadeh F.N. Biochemical events and cytokine interactions linking glucose metabolism to the development of diabetic nephropathy // Semin Nephrol. – 1997. - N17. – P. 80-92.
57. Ziyadeh F.N., Sharma K. Role of transforming growth factor-beta in diabetic glomerulosclerosis and renal hypertrophy // Kidney Int Suppl. – 1995. - N51. - P. 34-36.
58. Ziyadeh F.N., Snipes E.R., Watanabe M., Alvarez R.J., Goldfarb S., Haverty T.P. High glucose induces cell hypertrophy and stimulates collagen gene transcription in proximal tubule // Am J Physiol. – 1990. - N259. – P. 704–714.
59. Wolf G., Sharma K., Chen Y., Ericksen M., Ziyadeh F.N. High glucose-induced proliferation in mesangial cells is reversed by autocrine TGF-beta // Kidney Int. – 1992. - N42. - P. 647–656.
60. Ziyadeh F.N., Sharma K., Ericksen M., Wolf G. Stimulation of collagen gene expression and protein synthesis in murine mesangial cells by high glucose is mediated by autocrine activation of transforming growth factor- β // J Clin Invest. – 1994. - N93. – P. 536-542.
61. Fumo P., Kuncio G.S., Ziyadeh F.N. PKC and high glucose stimulate collagen alpha1(IV) transcriptional activity in a reporter mesangial cell line // Am J Physiol. – 1994. - N267. – P. 632-638.
62. Wakisaka M., Spiro M.J., Spiro R.G. Synthesis of type VI collagen by cultured glomerular cells and comparison of its regulation by glucose and other factors with that of type IV collagen // Diabetes. – 1994. - N43. – P. 95-103.
63. Han D.C., Isono M., Hoffman B.B., Ziyadeh F.N. High glucose stimulates proliferation and collagen type I synthesis in renal cortical fibroblasts: mediation by autocrine activation of TGF- β // J Am Soc Nephrol. – 1999. - N10. – P. 1891-1899.
64. Isono M., Chen S., Hong S.W., Iglesias-de la Cruz, Ziyadeh F.N. Smad pathway is activated in the diabetic mouse kidney and Smad3 mediates TGF- β -induced fibronectin in mesangial cells // Biochem Biophys Res Commun. – 2002. - N296. – P. 1356-1365.
65. Iglesias-de la Cruz, Ziyadeh F.N., Isono M., Kouahou M., Han D.C., Kalluri R., Mundel P., Chen S. Effects of high glucose and TGF- β 1 on the expression of collagen IV and vascular endothelial growth factor in mouse podocytes // Kidney Int. – 2002. - N62. - P. 901-913.
66. Hoffman B.B., Sharma K., Zhu Y., Ziyadeh F.N. Transcriptional activation of transforming growth factor- β 1 in mesangial cell culture by high glucose concentration // Kidney Int. – 1998. - N54. – P. 1107-1116.
67. Jackle-Meyer I., Szukics B., Neubauer K., Metz V., Petzoldt R., Stolte H. Extracellular matrix proteins as early markers in diabetic nephropathy // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem – 1995. - N33. - P. 211-219.
68. Yagame M., Suzuki D., Jinde K., Saotome N., Sato H., Noguchi M., Sakai K., Kuramoto T., Sekizuka K., Iijima T., Suzuki S., Tomino Y. Significance of urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy using a highly sensitive one-step sandwich enzyme immunoassay // J Clin Lab Anal. – 1997. - N11. - P. 110-116.
69. Kado S., Aoki A., Wada S., Katayama Y., Kugai N., Yoshizawa N. Urinary type IV collagen as a marker for early diabetic nephropathy // Diabetes Res Clin Pract. – 1996. - N31. – P. 103–108.
70. Kotajima N., Kimura T., Kanda T., Obata K., Kuwabara A., Fukumura N., Kobayashi I. Type IV collagen as an early marker for diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus // J Diabetes Complications. – 2000. - N14. – P. 13-17.
71. Hayashi Y., Makino H., Ota Z. Serum and urinary concentrations of type IV collagen and laminin as a marker of microangiopathy in diabetes // Diabet Med – 1992. - N9. – P. 366–370.
72. Cohen M.P., Lautenslager G.T., Shearman CW. Increased collagen IV excretion in diabetes: a marker of compromised filtration function // Diabetes Care. – 2001. - N24. – P. 914–918.
73. Tan Y., Yang Y., Zhang Z., Zhang X., Zhang Z., Liu Y. Urinary type IV collagen: a specific indicator of incipient diabetic nephropathy // Chin Med (Engl). – 2002. – N 115(3). – P. 389-94.

SUMMARY

ROLE OF TGF- β IN PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY

Pantsulaia T.

Al. Culukidze National Center of Urology; Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical Academy

Diabetic nephropathy, a major long-term complication of diabetes mellitus is characterized by hypertrophy of the glomerular and tubuloe epithelial structures and thickening of glomerular and tubular basement membranes and progressive accumulation of extracellular matrix proteins (fibronectin, collagens and laminin) in the mesangium and the interstitium.

A host of mediators, such as hyperglycemia, glycosylated proteins, systemic and glomerular hypertension, proteinuria, growth factors, and cytokines have been implicated in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Of these, the cytokine transforming growth factor (TGF- β) has emerged as having a key role in the development of renal hypertrophy and accumulation of extracellular matrix in diabetes. TGF- β is known to have powerful fibrogenic actions resulting from both stimulation of matrix synthesis and inhibition of matrix degradation.

Key words: diabetes, diabetic nephropathy, microalbuminuria, transforming growth factor- β (TGF- β).

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ TGF-β В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Панцулаиа Т.И.

*Национальный центр урологии им. акад. А.П. Цулукидзе;
Грузинская государственная медицинская академия, кафедра
эндокринологии*

Диабетическая нефропатия представляет собой позднее сосудистое осложнение сахарного диабета, которое характеризуется увеличением объема мезангиального матрикса, утолщением базальных мембран сосудов и прогрессивным на-

коплением протеинов экстрацеллюлярного матрикса (коллаген, фибронектин, ламинин) в мезангии и интерстиции.

Основными иницирующими метаболическими и гемодинамическими факторами этого процесса являются гипергликемия, протеинурия, неферментное гликозилирование белков, внутриклубочковая и артериальная гипертензия, факторы роста.

Главным медиатором в развитии диабетической нефропатии является цитокин transforming growth factor-β (TGF-β), который стимулирует синтез экстрацеллюлярного матрикса и ингибирует его деградацию.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,
проф. Л.Г. Манагадзе*

Научная публикация

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ РЕЖИМА ИММУНОСУПРЕССИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У HCV ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Гонгадзе М.Е., Цуладзе С.Я., Гонгадзе Е.И.

Статья представлена членом корр. АН и действ. членом АМН Грузии, проф. Л.Г. Манагадзе

Национальный центр хирургии, г. Тбилиси; Иммуно-нефрологическая клиника, г. Нант, Франция

Согласно статистическим данным в настоящее время в Грузии резко возросло число HCV инфицированных лиц. Наиболее высокие показатели инфицирования отмечались у больных, которые находятся на программном гемодиализе по причине хронической почечной недостаточности (ХПН), 60-70% из них нуждаются в трансплантации почки. Исходя из этого, вероятность HCV инфицирования среди потенциальных реципиентов, попавших в "лист ожидания", очень высокая [1-5,9,10].

Ввиду того, что по сей день не имеется возможности иммунизации против гепатита С, эта проблема остается актуальной, особенно для трансплантационных больных, ввиду того, что вышеупомянутый контингент получает иммуносупрессивные препараты, понижающие иммунорезистентность организма [6-8,10-13].

Целью исследования явилось разработать наиболее оптимальный протокол иммуносупрессии для улучшения послеоперационных результатов при трансплантации почки у HCV инфицированных больных.

Материал и методы. Нами наблюдались 39 больных, которым была выполнена трансплантация почки в иммуно-нефрологической клинике г. Нанта (Франция) и в Национальном центре хирургии г. Тбилиси. Среди них мужчин было 27, женщин - 12. Возраст больных колебался в пределах от 16 до 59 лет. Продолжительность гемодиализа составила 21-90 дней. У 25-и больных причиной ХПН являлся хронический гломерулонефрит, у 10-и – хроническая интерстициальная нефропатия, а у 4-х - гипертензия – нефроангиосклероз.

Первичная трансплантация произведена 37-и больным из 39-и, повторная - 2-ум. В 32-х случаях применена трупная почка, в 7-и случаях пересадка была выполнена от живого родственного донора. Возраст доноров колебался в пределах от 18 до 58 лет. При трупных почках средняя продолжительность консервации составила 20,7±6 часов. Демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Число пациентов	39
Пол пациентов (муж/жен)	27/12
Возраст пациентов (лет)	37,6±16,4
Продолжительность гемодиализа (дни)	378,6±267,4
Доля повторных трансплантаций (%)	5
Возраст донора (лет)	42,4±19,8
Срок консервации (часы)	20,7±6,2

У всех пациентов фиксировались результаты серологических анти-НСV исследований и определялась вирусная РНК. Кроме этого фиксировались результаты трансаминаз.

Больные были разделены на 3 группы. I группу составили анти-НСV пациенты, у которых определялась вирусная РНК (ПЦР полож.). Во II группу вошли анти-НСV больные с негативной РНК (ПЦР негатив.). III (контрольную) группу составили неинфицированные больные (с негативным анти-НСV и РНК НСV).

Во все группы входили по 13 больных с показателями трансаминаз в пределах нормы.

После трансплантации контрольная группа получала иммуносупрессию по стандартной схеме: циклоспорин А+Сел-септ ММФ+метилпреднизолон МР. Такую же трехкомпонентную иммуносупрессию, однако, более низкими дозами ММФ получали больные II группы (ПЦР негатив.). В I группе (ПЦР полож.) ММФ не назначался вплоть до первого эпизода острого отторжения. В этой группе индукцию проводили строго по индивидуальным показаниям, с учетом иммунных риск-факторов.

Данные о количестве реципиентов и особенностях начальной иммуносупрессии в группах приведены в таблице 2.

Таблица 2. Стартовая иммуносупрессия в зависимости от особенностей течения НСV – инфекции

Группы	Серология и репликация НСV	Кол-во пациентов	Иммуносупрессия
I	Ac НСV полож. (РНК НСV полож.)	13	СуА+МР
II	Ac НСV полож. (РНК НСV негатив.)	13	СуА+ММФ+МР
III	Ac НСV негатив. (РНК НСV негатив.)	13	СуА+ММФ+МР

Материал обработан методом статистического анализа с применением программы Maik-Soft Excel и t критерия Стьюдента-Розембаума.

Результаты и их обсуждение. Функция трансплантатов у большинства пациентов оставалась стабильно удовлетворительной при сроке наблюдения 1,5-2 года в условиях высокого уровня выживания трансплантатов. Острый криз отторжения отмечен в 3-х случаях, их них в 2-х – в I и в 1-ом случае – во II группе. Во всех 3-х случаях с помощью пульс-терапии кризы были купированы. Среди всех трансплантированных больных клиническая манифестация цитомегаловирусной инфекции не выявлена. В ближайшем послеоперационном периоде

погиб один больной с функционирующим трансплантатом от сепсиса (II группа). В дальнейшем послеоперационном периоде (через год) потеряно 2 трансплантата. Один в I, а второй – в контрольной группе. В обоих случаях причиной потери трансплантата была хроническая реакция отторжения.

Высокие уровни выживаемости трансплантатов и пациентов свидетельствуют о безопасности и эффективности манипуляции с иммуносупрессией в контексте острого отторжения. Через 2 года процент функционирования трансплантата составил 94,9%, а выживаемость реципиента – 97,5%. Сведения об эволюции НСV инфекции приведены в таблице 3.

Таблица 3. Эволюция НСV-инфекции

Группы	При выписке	Через год	При последнем контроле
I	Ac-НСV полож. (РНК НСV полож.)	без динамики	без динамики
II	Ac-НСV полож. (РНК НСV негатив.)	Ac-НСV полож.-12, негат.-1 РНК НСV негат.-11, полож.-2	Ac-НСV полож.-12 РНК НСV негат.-11, полож.-1
III	Ac-НСV, негатив. (РНК НСV негатив.)	Ac-НСV негат.-11, полож.-2 РНК-НСV негат.-13	Ac-НСV негат.-11, полож.-1 РНК НСV негат.-12

Как следует из таблицы, заметной эволюции вируса при применении оптимальной иммуносупрессии не выявлено. Не выявлено также достоверных различий инфекционных осложнений у HCV-инфицированных больных и в контрольных группах.

Кроме того, ни по одному из параметров иммуноконфликта не обнаружено статистически достоверных различий, что позволяет заключить, что выполняемые нами манипуляции с иммуносупрессией в контексте хронической HCV инфекции были эффективны.

Таким образом, в заключение следует отметить, что наблюдение за особенностями течения HCV инфекции у реципиентов почечных аллотрансплантатов позволяет индивидуализировать и минимизировать иммуносупрессию без увеличения риска потери трансплантата. У всех пациентов перед трансплантацией почки и на протяжении всего послеоперационного периода целесообразно периодически контролировать РНК HCV в крови, независимо от наличия или отсутствия анти-HCV антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габриель М., Данович. Руководство по трансплантации почки. - LWOV. - 2004. - С. 471.
2. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. - ГЭОТАР-МЕД. - 2001. - 423.
3. Назаров Ш.Н., Акалаев Р.Н., Аринходжаева Ф.А., Миркамалов А.А. Проблемы вирусного гепатита в отделениях гемодиализа // Микробиол. эпидемиол. иммунобиол. - 1993. - N2. - С. 71-73.

4. Савин Е.А. Вирусные гепатиты. - СПб.: Наука. - 1996. - С. 85-95; 115-120.
5. Batty D.S.J., Swanson Jr.S., Kirk A.D., Koc. W., Agodoa L.Y., Abbot K.C. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival // American Journal of Transplantation. - 2001. - vol 1. - N2. - P. 179-184.
6. David-Neto E., Americo da Fonseca J., Jota da Paula F, et al. The impact of azathioprine on chronic viral hepatitis in renal transplantation: a long-term single-center, prospective study on azathioprine withdrawal.// Transplantation. - 1999. - N68. - P. 976.
7. Degos F., Lugassy C., Degott C., et al. Hepatitis B virus and hepatitis B related viral infection in renal transplant recipients: a prospective study of 90 patients // Gastroenterology. - 1988. - N94. - P. 151.
8. Fornairon S., Pol S., Legendre C., et al. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection // Transplantation. - 1996. - N62. - P. 297.
9. Knoll G.A., Tankersley M.R., Lee J.Y., et al. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients // Am. J. Kidney Dis. - 1997. - N29. - P. 608.
10. Martin P., Friedman L.S. Chronic viral hepatitis and the management of chronic renal failure // Kidney Int. - 1995. - N47. - P. 1231.
11. Mathurin P., Mouquet C., Poynard T., et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome // Hepatology. - 1999. - N29. - P. 257
12. Parfrey P.S., Forbes R.D.C., Huchinson T. A., et al. The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease // Transplantation. - 1985. - N39. - P. 610.
13. Pereira B.J.G., Natov S.N., Bouthot B.A., et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage kidney disease // Kidney Int. - 1998. - N53. - P. 1274.

SUMMARY

INDIVIDUALIZATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH HCV INFECTION AFTER TRANSPLANTATION

Gongadze M., Tsuladze S., Gongadze E.

National Center of Surgery, Tbilisi, Georgia

The number of patients with HCV infection is increasing in Georgia. High number of infection is noticeable in patients on hemodialysis. 60-70% of them needs renal transplantation. This makes the problem more acute especially among the organ recipients with HCV infection, who are receiving immunosuppressive treatment.

The aim of the survey was to work out optimal protocol of immunosuppressive treatment for patients after renal transplantation. There were clinically observed 39 patients after renal transplantation. They were divided into four groups according

to the clinical data (serology, replication of HCV and different schemes of immunosuppressive treatment).

It was shown that immunosuppressive treatment carried out among patients with HCV infection after transplantation is effective and safe. Consideration of the data leads us to the statement that there is no risk of losing transplanted organ in case of individualization and minimization of immunosuppressive treatment. Periodic control of blood HCV RNA is reasonable during the pre and post operation period.

Key words: transplantation, HCV infection, immunosuppression.

РЕЗЮМЕ

**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ РЕЖИМА ИММУНОСУПРЕССИИ
ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У HCV ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

Гонгадзе М.Е., Цуладзе С.Я., Гонгадзе Е.И.

Национальный центр хирургии, г. Тбилиси

В статье приводятся данные о HCV инфекции больных, которые находились на гемодиализе. В Грузии число таких пациентов резко возросло. Исходя из этого в "листе ожидания" увеличилось количество HCV инфицированных больных, что является дополнительным риск-фактором послеоперационных осложнений.

Целью исследования явилось улучшение результатов трансплантации почки у HCV инфицированных больных с помощью применения оптимального иммуносупрессионного режима. Под нашим наблюдением находились 39 больных, ко-

торые были оперированы в Нантской клинике (Франция) и Национальном центре хирургии г. Тбилиси. Больные были разделены на четыре группы в зависимости от анти-HCV, РНК HCV антител и показателей трансаминаз.

Полученные нами результаты позволяют заключить, что оптимальный иммуносупрессионный режим при минимальных дозах и индивидуальный подход к больным обеспечивают достоверное снижение числа послеоперационных инфекционных осложнений.

Научная публикация

СИНДРОМ АНДРОГЕНРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПОДРОСТКОВ

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

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

Задержка полового развития, а в ряде случаев изолированное отсутствие менархе, является важной проблемой среди подростков. Установление этиологии нарушения является решающим для проведения адекватного лечения. Отсутствие менархе среди девушек-подростков на фоне хорошо развитых молочных желез в течение 4-5 лет указывает на аменорею маточной формы [1-3]. Указанное состояние у подростков может быть обусловлено аплазией мюллеровых протоков при нормальном женском кариотипе (46,XX), либо синдромом андрогенрезистентности у пациентов с женским фенотипом и мужским кариотипом 46,XY. В случаях полной формы андрогенрезистентности у пациентов наблюдаются женский как фенотип, так и психосексуальный настрой, матка и яичники отсутствуют, грудные железы хорошо развиты, наружные половые органы развиты по женскому типу и отмечается наличие короткой псевдовагины [4,5,10]. В этих случаях во внутриутробном периоде тестикулы вырабатывают антимюллеровые факторы, что ведет к рассасыванию мюллеровых протоков, из которых в

норме у женщин формируются матка, маточные трубы и верхняя часть влагалища. Нижняя же часть влагалища образуется из урогенитального бугорка и складок. В патогенезе андрогенрезистентности ключевым фактором является резистентность андрогенных рецепторов к нормальному уровню вырабатываемым тестисами андрогенов [4,5,7].

По современной классификации Sinneker и соавт. [9] выделены следующие группы: полная андрогенрезистентность (тестикулярная феминизация); парциальная (частичная) андрогенрезистентность; мягкая форма андрогенрезистентности.

В связи с тем, что андрогенрезистентность представляет собой редкое заболевание (частота 1:20 000), выявление каждого случая является весьма важным как с точки зрения уточнения генетических особенностей, так и установления клинического полиморфизма синдрома. Диагностика андрогенрезистентности, в основном, происходит в подростковом периоде.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась выработка диагностических критериев синдрома андрогенрезистентности среди подростков.

Материал и методы. Нами исследован 21 пациент с женским фенотипом в возрасте 16-20 лет. Всем пациентам проводились клиническое, гинекологическое, общее клинико-лабораторное, генетическое (цитогенетическое, клинико-генеалогическое), гормональное и ультразвукографическое исследования, в ряде случаев было применено ядерно-резонансное исследование органов малого таза, диагностическая лапароскопия и оперативное вмешательство по поводу удаления тестикулов, расположенных в брюшной полости и паховом канале, а также клиторэктомия при частичной форме андрогенрезистентности.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований в 20-и случаях был установлен диагноз полной формы андрогенрезистентности и лишь в одном - неполной формы андрогенрезистентности. Фенотип всех пациентов с полной формой андрогенрезистентности был женским, рост и телосложение соответствовали возрастным нормам, телосложение спортивное. У большинства пациентов отмечалось скудное половое оволосение (12 пациентов), у шести пациентов половое оволосение отсутствовало. У всех обследованных грудные железы были хорошо развиты (M_3) (рис.). Гинекологическим исследованием большие половые губы были также хорошо развиты, малые - гипотрофичны, вирилизация клитора не отмечалась. У 2-х пациентов в толще больших половых губ, а у 3-х - у наружного отверстия пахового канала прощупывались образования округлой формы, эластичной консистенции, пальпаторно чувствительные (гонады). Влагалище во всех случаях было коротким, длина по зонду соответствовала 3-4 см и заканчивалась слепо. Ультрасонографическим исследованием матка и придатки не визуализировались, в 3-х случаях гонады были расположены высоко, латерально, у стенок малого таза, их структура была нетипичной для яичников с гипоплазией стромы и представляла собой однородную структуру. Фиксировать кортикальный слой не удавалось. Гонады определялись с двух сторон в 5-и случаях, с одной стороны - в 8-и случаях, не визуализировались - в 8-и случаях. 15 пациентов отмечали в анамнезе операцию по поводу одностороннего (3) или двустороннего (7) грыжесечения.

Генетическим исследованием у всех пациентов был установлен нормальный мужской кариотип- 46,XY. Гормональным исследованием изменение уровня гипофизарных гормонов не выявилось у 9-и пациентов, изолированное повышение секреции ЛГ было установлено у 12-и. Концентрация эстрадиола у всех пациентов была сниженной, а тестостерона - соответствовала нормальным мужским параметрам. Психосексуальный настрой у всех пациентов был женским.

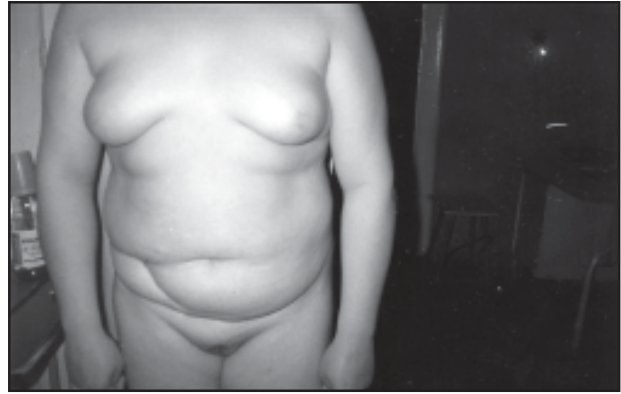


Рис. Синдром андрогенрезистентности (полная форма)

Неполная форма андрогенрезистентности была обнаружена у одного пациента с кариотипом 46,XY и женским психосексуальным настроем, с андронидным телосложением; в данном случае отмечались: умеренный гипертрихоз на конечностях, акне на лице, половое оволосение по женскому типу, недоразвитые грудные железы (M_1), обнаружено резкое увеличение клитора до 4 см с выраженными препуциальными складками, наблюдалось уменьшение расстояния между входом во влагалище и наружным отверстием уретры (0,5 см). Длина влагалища по зонду соответствовала 3,5 см, оно оканчивалось слепо. При УЗИ матка и придатки не обнаружены, в полости малого таза фиксировались гонады (правая гонада диаметром 43 мм, левая - 59 мм). Ядерно-резонансным исследованием органов малого таза была установлена локализация гонад в брюшной полости, у внутренних отверстий паховых каналов. Во избежание малигнизации тестикулов, расположенных в брюшной полости, проведена гонадэктомия. Помимо этого, предпринята пластическая феминизация по желанию семьи и соответственно паспортному полу пациента, а также с учетом его психосексуального настроения и наличия андрогенрезистентности, что исключало возможность формирования полноценного мужчины с помощью заместительной гормонотерапии андрогенами.

Как при полной, так и неполной формах андрогенрезистентности нами проводилась гонадэктомия (4 пациента) расположенных в брюшной полости гонад при завершении пубертата. После гонадэктомии, с целью профилактики остеопороза, дислипидемии и сердечно-сосудистых нарушений, всем наблюдаемым пациентам назначалась заместительная терапия эстрогенами.

Для синдрома андрогенрезистентности характерны феминизация наружных половых органов, несоответствующее с полом развитие наружных половых органов в пубертатном периоде и бесплодие. В норме, в процессе эмбриогенеза тестикулярные андрогены обеспечивают регрессию мюллеровых протоков и развитие внутренних мужских половых органов из вольфовых протоков.

Кроме этого, андрогены взаимодействуют с рецепторами андрогенов в клетках-мишенях и определяют развитие, функционирование и дифференциацию уrogenитальной системы и формирование вторичных половых признаков по мужскому типу [2,5,7]. Патогенез данного заболевания заключается в резистентности к андрогенам соответствующих рецепторов. Андрогенрезистентность обусловлена мутацией гена, локализованного в длинном плече X хромосомы (Xq11-12), синдром наследуется по сцепленному с X-хромосомой рецессивному типу. Для уточнения генотип-фенотипической корреляции при синдроме андрогенрезистентности важным является изучение мутаций рецептора андрогенов. На сегодняшний день установлено более 300 мутаций, которые вызывают развитие синдрома андрогенрезистентности. Сложность клинической диагностики заключается в наличии соматического мозаицизма, который определяет модуляцию фенотипа [5,6,8]. При полной форме андрогенрезистентности гонадэктомию проводят в постпубертатном периоде, после завершения процесса феминизации, которая в основном обусловлена эстрогенами, в результате периферической конверсии тестостерона в эстрогены. У этих больных постпубертатная гонадэктомия оправдана редким развитием гонадобластомы в пубертатном периоде. Расположение тестисов в паховой области, вызывающих физический и эмоциональный дискомфорт, является показанием для раннего удаления гонад. В этих случаях заместительная гормональная терапия является особо важной для процесса феминизации и профилактики остеопороза. В случаях малого размера влагалища необходимо проведение вагинопластики. При частичной форме андрогенрезистентности с женскими гениталиями (неполная андрогенрезистентность, неполная тестикулярная феминизация), тактика ведения пациентов принципиально не отличается от подходов при полной форме, однако при неполных формах целесообразно проведение гонадэктомии в препубертатном периоде, что предотвращает эмоциональные расстройства, вызванные развитием клиторомегалии [3,5,10].

При полной форме андрогенрезистентности с женским фенотипом и психосексуальным настроем, информативными являются следующие данные анамнеза и исследований: первичная аменорея, женский фенотип, на фоне хорошо развитых грудных желез скудное половое оволосение или его отсутствие, развитие наружных половых органов по женскому типу, короткое и слепое оканчивающееся влагалище, отсутствие матки, нормальный мужской кариотип 46,XY и гормональные параметры, в анамнезе - грыжесечение, при УЗИ - нетипичная локализация гонад.

Таким образом, диагностика редких генетических патологий в виде андрогенрезистентности у подростков с женским фенотипом и задержкой менархе, важна с целью правильного ведения этих пациентов и профилак-

тики малигнизаций тестикул, расположенных в брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. - М.: Изд. "Медицинское информационное агентство". - 2000. - С. 59-83.
2. Детская и подростковая гинекология. - Под редакцией Гарден А.С. - М.: Изд. "Медицина". - 2001. - 428 с.
3. Гинекология по Эмилю Новаку. - М.: Изд. "Практика". - 2002. - 892 с.
4. Симпсон Дж.Л., Голбус М.С., Мартин Э.О., Сарто Г.С. Генетика в акушерстве и гинекологии. - М.: "Медицина". - 1985. - С. 171-177.
5. Boehmer A., Bruggenwirth H., Assendelft C. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2001. - vol. 86 - N9. - P. 4151-4160.
6. Holterhus P., Bruggenwirth H., Hiort O., Kleinkauf-Houcken A., Kruse K., Sinneker G., Brinkmann A. Mosaicism due to a somatic mutation of the androgen receptor gene determines phenotype in androgen insensitivity syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2004. - vol. 82. - N11. - P. 3584-3589.
7. Hughes I.A. Minireview: sex differentiation // *Endocrinology*. - 2001. - vol. 142. - N8. - P. 3281-3287.
8. Kohler B., Lumbroso S., Leger J., Audran F., Grau E.S., Kurtz F. Androgen Insensitivity Syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counselling // *The Journal of Endocrinology & Metabolism*. - 2005. - vol. 90. - N1. - P. 106-111.
9. Sinneker G.H., Hiort O., Nitsche E.M., Holterhus P.M., Kruse K., Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene // *European Journal of Pediatrics*. - 1997. - N156. - P. 7-14.
10. Wisniewsky A., Migeon C., Mayer-Bahlburg H., Gearhart J., Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome // *The Journal of Endocrinology & Metabolism*. - 2000. - vol. 85. - N8. - P. 2664-2669.

SUMMARY

ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME IN ADOLESCENTS

Chipashvili M., Kristesashvili J., Kopaliani N.

I. Zhordania Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia

21 patients aged 16-20 with the karyotype 46, XY were studied. In 20 cases complete androgen insensitivity syndrome was diagnosed. All patients had normal female appearance and psychosexuality, well-developed breasts, sparse pubic and auxiliary hair, normal female external genitalia and short pseudovagina. In 15 patients unilateral (3) and bilateral (7) herniotomy in their childhood was described. Ultrasound examination in all cases revealed the absence of uterus. In 14 patients gonads were visualized in the pelvic area, unilaterally or bilaterally. In one patient with the karyotype 46, XY and following clinical characteristics: masculine build, normal female like pubic hair and psychosexuality, clitoromegaly, slightly developed breast and pseudovagi-

na, incomplete androgen insensitivity syndrome was diagnosed. In all cases of complete androgen insensitivity syndrome after finishing puberty gonadectomy procedure was carried out, with a subsequent estrogen replacement therapy.

Diagnostic of rare genetic pathologies, such as androgen insensitivity syndrome, with female phenotype and primary amenorrhea, is very important for avoiding developing of gonadoblastoma and the timely therapy.

Key words: androgen insensitivity syndrome, karyotype 46, estrogen replacement therapy, gonadectomy.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ АНДРОГЕНРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПОДРОСТКОВ

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

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

Исследован 21 пациент в возрасте 16-20 лет с диагнозом андрогенрезистентности и кариотипом- 46,XY. В 20 случаях был

установлен диагноз полной формы андрогенрезистентности. Все пациенты имели женский фенотип и психосексуальный настрой, хорошо развитые грудные железы при скудном половом оволосении. Наружные половые органы были развиты правильно по женскому типу, с псевдовагиной. 15 пациентов в анамнезе отмечали операцию по поводу одно- или двустороннего грыжесечения. У всех пациентов было установлено отсутствие матки. У пяти пациентов гонады определялись в полости малого таза, с одной или двух сторон. В одном случае была выявлена неполная форма андрогенрезистентности с кариотипом 46,XY, мужским телосложением, женским психосексуальным настроем и половым оволосением по женскому типу, с вирилизацией клитора, наличием слепого, короткого влагалища, с недостаточным развитием грудных желез. При полных формах после завершения пубертата проводилась гонадэктомия расположенных в брюшной полости гонад, с последующим назначением заместительной терапии эстрогенами.

Диагностика редких генетических патологий в виде андрогенрезистентности у подростков с женским фенотипом и задержкой менархе важна с целью правильного ведения этих пациентов и профилактики малигнизаций тестикул, расположенных в брюшной полости.

Рецензент: д.м.н. М.А. Джангидзе

Научная публикация

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ А, М И G ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Тевдорашвили Д.Г., Тевдорашвили Г.Г., Курашвили Н.Г.

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

Иммунная система играет важнейшую роль в обеспечении структурной и функциональной целостности организма. Именно иммунологический статус организма представляет исключительный интерес для клинической медицины. В результате нарушения иммунной системы организм становится более восприимчивым к возбудителям инфекционных болезней [4,7-10].

Целью исследования явилось определение иммуноглобулинов плазмы крови при недоношенной и физиологической беременности.

Материал и методы. Нами наблюдались 50 клинических случаев. Из них 30 случаев недоношенной беременности, 10 - физиологической и 10 - небеременных женщин (контрольная группа). Метод исследования основан на реакции "антиген-антитело" с последующим измерением диаметра кольца преципитации, образующегося вследствие

взаимодействия антител, содержащихся в моноспецифических сыворотках к иммуноглобулинам человека и антигена, соответствующего иммуноглобулину плазмы крови (А, М и G). В стандартных условиях опыта диаметр кольца преципитации прямо пропорционален концентрации исследуемого иммуноглобулина (реакция Манчини). Параллельно с клиническими исследованиями изучались форменные элементы крови пациентов.

Полученные данные обработаны статистическим методом с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Исследование материала не выявило достоверной разницы между изучаемыми показателями у небеременных женщин и беременных женщин до 16-и недель беременности. В обоих случаях имелась тенденция к снижению общего количества Т- и В-лимфоцитов. Аналогичная тенденция была прослеже-

на и в группе женщин при сроке беременности 17-27 недель. У этой категории беременных было получено достоверное снижение уровня Т-лимфоцитов ($p < 0,001$) и В-лимфоцитов ($p < 0,01$). Дальнейшее изучение соотношения иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов показало, что в период беременности 17-27 недель происходит снижение уровня показателей Т-хелперов ($p < 0,001$).

Величина иммунорегуляторного индекса у беременных женщин в сроки до 16 недель беременности была равна 1,4, т.е. практически не изменилась по сравнению с аналогичным показателем у небеременных женщин, тогда как при сроке беременности 17-27 недель величина показателя уменьшилась до 1,1 за счет увеличения показателя Т-супрессоров.

Изучение динамики иммунного статуса, по мере прогрессирования беременности, показало, что у женщин с неосложненным течением гестационного периода в сроке от 28 до 36 недель имеет место достоверное снижение общего количества субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.

Таблица. Иммуноглобулинов класса А, М и G в крови беременных и небеременных женщин

Обследуемые женщины	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
небеременные	3,36±0,04	2,35±0,05	12,34±0,04
физиологическая беременность до 16 недель	3,34±0,06	2,32±0,07	12,37±0,05
физиологическая беременность от 17 до 28 недель	3,28±0,07	2,26±0,08	15,2±0,15
женщины с недоношенной беременностью до 16 недель	3,21±0,08	2,21±0,05	10,32±0,14
женщины с недоношенной беременностью от 17 до 28 недель	2,28±0,01	1,96±0,04	13,2±0,16

Снижение концентрации А и М в сыворотке крови у беременных женщин, очевидно, следует объяснить особенностями влияния Т-лимфоцитов на гуморальный ответ, что подтверждается данными ряда исследователей [5] и отражает рост антигенной нагрузки на организм матери. Данным фактом можно объяснить также и возрастание концентрации иммуноглобулинов G, обладающих блокирующими свойствами.

Снижение показателей, характеризующих Т-клеточный иммунитет, вероятно, объясняется влиянием климатического, экологического, эпидемиологического и других факторов.

Согласно концепции иммунологических показателей, некоторые компоненты иммунной системы возлагают на себя функции нарушенной структуры. Возможно, данным свойством иммунной системы частично объясняется активация гуморального звена иммунитета у женщин, имеющих преждевременные роды.

По мере развития беременности происходит формирование мощной супрессорной доминанты. Поступивший в организм антигенный стимул, каковым является плодное яйцо, выводит из равновесия практически всю иммунную систему и иммунная система "возмущена" до наступления нового равновесия.

Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов [1,6], которые также свидетельствуют о снижении общего количества лимфоцитов по мере прогрессирования беременности. Соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров также уменьшилось.

Концентрация иммуноглобулинов А и М имела тенденцию к снижению по мере увеличения срока беременности. Достоверное различие с аналогичными показателями небеременных женщин получено только у беременных женщин в сроке беременности 28 недель и более. Увеличение уровня показателей циркулирующих иммунных комплексов при неосложненном течении беременности отражает рост антигенной нагрузки на организм матери. Данным фактом можно объяснить также и возрастание концентрации иммуноглобулинов класса G, обладающих блокирующими свойствами. Сравнение показателей иммуноглобулинов класса А, М и G при недоношенной беременности с таковыми у доношенных и небеременных женщин представлено в таблице.

При прогрессировании неосложненной беременности в организме женщины создаются условия для роста и развития плодного яйца, которое по отношению к материнскому организму является аллотрансплантантом.

Изучая особенности иммунного статуса у женщин при преждевременных родах, мы обратили внимание на то, что у 56,06±5,94% из них в период беременности уже отмечались в более ранние сроки клинические проявления невынашивания (самопроизвольный аборт).

Данные об особенностях иммунного статуса у беременных женщин с клиническими проявлениями угрожающего самопроизвольного выкидыша показали наличие определенной тенденции к увеличению уровня Т- и В-лимфоцитов. Показатель иммунорегуляторного индекса у беременных женщин в сроке до 16 недель составил 1,79; в сроке 17-27 недель – 1,34. Рост индекса обусловлен повышением уровня Т-хелперов и снижением уровня Т-супрессоров.

Аналогичная картина выявлена у женщин с клиническими проявлениями преждевременных родов. Отмечено достоверное повышение субпопуляций Т-лимфоцитов, включая Т-хелперы и В-лимфоциты и достоверное снижение Т-супрессоров (практически в 2 раза).

Величина иммунорегуляторного индекса у данной категории беременных была равна 1,72, что еще раз подчеркивает наличие активации иммунной системы.

Анализ основных показателей гуморального иммунитета у беременных женщин выявил, что уровень циркулирующих иммунных комплексов как при угрожающих самопроизвольных абортах, так и при преждевременных родах имеет четкую тенденцию к нарастанию. Усиление данного процесса обусловлено увеличением антигенной нагрузки вследствие проникновения антигенов плода в кровоток матери. Повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови женщин указывает на степень иммунопатологических процессов, происходящих при преждевременном прерывании беременности. Снижение концентрации иммуноглобулинов А и М, на наш взгляд, связано с образованием циркулирующих иммунных комплексов.

Следовательно, по мере прогрессирования беременности отмечена существенная перестройка между двумя составляющими звеньями иммунной системы. Если для иммунного статуса небеременных женщин характерны депрессия клеточного и активация гуморального звена, то в период развития беременности происходит не только дальнейшее снижение уровня активности Т-клеточного звена, но и показателей гуморального иммунитета. В подобной ситуации организм женщины становится уязвимым к воздействию целого ряда антигенов. Любые эндо- или экзогенные воздействия способны нарушить сложившееся равновесие иммунной системы, вследствие чего возникает нарушение иммунологического равновесия в системе мать-плацента-плод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Патологические основы охраны внутриутробного развития человека. - Л.: 1985. - 159 с.
2. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. - М.: 1999. - 138 с.
3. Edelman P. Surface immunoglobulin on the B- and T-lymphocytes // J. Mol. Immunol. - 2003. - N5. - P. 101-118.
4. Goffey J. Lymphatic, lymphocytes and lymphoid tissue. - London: 2003.
5. Haurowitz F. Immunochemistry and biosynthesis of antibodies. - N.Y.: 2002.
6. Ludwig H. Immunoglobulins of the surface of lymphocytes // J. Fed. Proc. - 2000. - N4. - P. 35-47.
7. Nuttall G. Blood immunity and blood relationships. - London: 2001.
8. Salafia C.M. Placental pathology of fetal growth restriction // Clin. Obstet. Gynecol. - 1997. - N40. - P. p. 740-749.
9. Sell S. Immunology, immunopathology and immunity. - N.Y.: 1999.
10. Warr G. Membrane immunoglobulins. - London: 2002.

SUMMARY

A, M AND G IMMUNOGLOBULINS DURING PREMATURE PREGNANCY

Tevdorashvili D., Tevdorashvili G., Kurashvili N.

Chachava Research Institute of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Tbilisi, Georgia

Immunological process develops as a result of the failure of mechanisms providing the state of conditional tolerance of maternal immune system in regard to antigens of feto-placental complex. Immune response is mainly directed towards maintenance of internal homeostasis of maternal organism in critical conditions, and as a result interruption of pregnancy takes occurs.

Development of pregnancy leads to more expressed decrease of T-cellular indices, as well as of humoral immunity.

The state of immunodeficiency increases vulnerability of woman organism to damaging agents, what, in its turn, promotes development of immunopathological process.

Key words: immunoglobulins, premature and physiological pregnancy.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ А, М И G ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Тевдорашивили Д.Г., Тевдорашивили Г.Г., Курашвили Н.Г.

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

Имунологический процесс развивается как результат срыва механизмов, обеспечивающих состояние условной толерантности иммунной системы матери по отношению к антигенам фетоплацентарного комплекса. Мобильность иммунной системы, направленной в критических ситуациях лишь на сохранение внутреннего гомеостаза материнского организма, является причиной прерывания беременности.

Развитие беременности приводит к еще большему снижению показателей Т-клеточного, а также гуморального звена иммунитета.

Сформировавшееся состояние иммунодефицита повышает уязвимость организма женщины к ряду повреждающих агентов, что, в свою очередь, способствует развитию иммунопатологического процесса.

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

PAP TESTING AND DIRECT IMMUNOFLUORESCENCE FOR CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION IN PREGNANT WOMEN

Kajaia D., Merabishvili N., Burkadze G.

Obstetric Clinic N2, Tbilisi State Medical University

Introduction. Genital Chlamydia trachomatis infection is among the most common sexually transmitted diseases (STD) in the world, with an estimated 92 million individuals affected each year (WHO, 2002). Urogenital disease often occurs as asymptomatic or mild urethritis and cervicitis (3, 5), but it can also produce serious sequelae (9), including endometritis and salpingitis in women, resulting in spontaneous abortion (2), premature delivery, and ectopic pregnancy (6, 8). Infection with Chlamydia trachomatis results in intracytoplasmic inclusions and generation of infectious elementary bodies. These can be detected by various procedures. Staining of epithelial cells with vital dyes was first used to detect inclusions, but is insensitive. Papanicolaou-stained cervical smears cannot be recommended because chlamydial inclusions not always present (12, 13). Thus, staining a smear with a specific fluorescent monoclonal antibody to detect elementary bodies is simple and the direct fluorescent antibody tests became a commercial proposition in the early to mid-1980s (10, 11). Ding et al. used direct immunofluorescence assay to detect C. trachomatis in pregnant women and found the prevalence of C. trachomatis infection to be approx. 7.6% (1). Li et al. reported the prevalence of C. trachomatis in pregnant women to be 7.7% (4). McGregor et al. reviewed the prevalence of C. trachomatis infection in pregnant women and the prevalence is 7-9% (7). It is probable that pregnancy can change the immunological status of women and lead to a recurrence of potential C. trachomatis infection.

The aim of the present study was to determine the potential for both Pap testing and direct immunofluorescence assay for chlamydia trachomatis infection in pregnant women.

Materials and methods. A total of 351 pregnant women (first to second trimesters; age range: 15-30 years) were

recruited in a complain-free condition and also when complains arose during pregnancy such as intrauterine growth retardation, premature rupture of membranes, spontaneous preterm labour, threatening abortion, and premature delivery. The background data relating to social and marital status, age, anamnestic data were also recorded. Serum samples were tested for IgM antibodies specific to Chlamydia trachomatis by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. Cervical Pap smears were stained by Papanicolaou (Bio-Optica, Italy) and direct immunofluorescence using anti-chlamydia trachomatis fluorescent antibodies (Biogen, Czech Republic). 70% alcohol fixation was used for Papanicolaou staining, and immunofluorescence was performed on fresh smears. Statistical significance of differences was evaluated by Student's t test.

Results and their discussion. Anti-chlamydial antibodies were detected in the peripheral blood of 106 women (33%) using ELISA. Cervical smears were taken from these women only. Intracytoplasmic chlamydial inclusions were detected only in 9 Pap smears (8.5%), direct fluorescence showed positivity in all 106 patients which suggest the diagnosis of genital chlamydia trachomatis infection. According to the cytological examination the patients were divided into the following groups: group 1 – 9 patients (8.5%) with chlamydiosis and trichomoniasis; group 2 – 18 patients (17%) with chlamydiosis and candidiasis; group 3 – 16 patients (15,1%) with chlamydiosis and bacterial vaginosis; group 4 – 7 patients (6.6%) with chlamydiosis and herpes simplex virus (HSV) infection; group 5 – 5 patients (4.7%) with chlamydiosis and human papillomavirus infection (HPV); group 6 – 51 patients (48.1%) with chlamydiosis only (table 1).

Table 1. Distribution of pregnant women in groups according to the infections

Groups	Infections	Number of patients (n=106)	%
Group 1	Chlamydiosis and trichomoniasis	9	8,5
Group 2	Chlamydiosis and candidiasis	18	17
Group 3	Chlamydiosis and bacterial vaginosis	16	15,1
Group 4	Chlamydiosis and HSV infection	7	6,6
Group 5	Chlamydiosis and HPV infection	5	4,7
Group 6	Chlamydiosis only	51	48,1

The study of clinical data in the group 1 (chlamydiosis and trichomoniasis) has showed that 6 women out of total 9 were married (66.7%), only 3 patients (33.3%) were unmarried. 2 women (22.2%) have reported regular visits to the gynecologist, while 7 (77.8%) women have avoided the visits to the gynecologist for various reasons. Number of lifetime sex partners was limited to single for 7 women (77.8%), multiple partners were recorded by 2 women (22.2%). Vaginal discharge was manifested in all women (100%) (table 2). In the anamnestic history, frequency of pelvic inflammatory disease was 33.3% (3 out of 9 women), frequency of previous premature delivery and ectopic pregnancy was 22.2% (2 out of 9 women), spontaneous abortions were not recorded. Chlamydial infection (cervicitis) was diagnosed in 11.1% of women (1 out of 9 women), arthritis was not recorded (table 3).

The study of clinical data in the group 2 (chlamydiosis and candidiasis) has showed that all women out of total 18 were married (100%), 10 women (55.6%) have reported regular visits to the gynecologist, while 8 (44.5%) women have avoided the visits to the gynecologist for various reasons. Number of lifetime sex partners was limited to single for all women (100%). Vaginal discharge was manifested in 17 women (94.4%), only one patient (5.6%) was asymptomatic (table 2). In the anamnestic history, frequency of pelvic inflammatory disease was 5.6% (1 out of 18 women), previous premature delivery was not recorded, frequency of spontaneous abortions was 11.1% (2 out of 18 women), frequency of ectopic pregnancy was 5.6% (1 out of 18 women). Chlamydial infection was diagnosed in 11.1% of women (2 out of 18 women), frequency of diagnosed chlamydial cervicitis was 5.6% (1 out of 18 women), arthritis was not recorded (table 3).

The study of clinical data in the group 3 (chlamydiosis and bacterial vaginosis) has showed that all women out of total 16 were married (100%), 9 women (56.3%) have reported regular visits to the gynecologist, while 7 (43.7%) women have avoided the visits to the gynecologist for various reasons. Number of lifetime sex partners was limited to single for all women (100%). Vaginal discharge

was manifested in 15 women (93.7%), only one patient (6.3%) was asymptomatic (table 2). In the anamnestic history, frequency of pelvic inflammatory disease was 12.5% (2 out of 16 women), frequency of previous premature delivery was 31.3% (5 out of 16 women), frequency of spontaneous abortions was 18.7% (3 out of 16 women), frequency of ectopic pregnancy was 6.3% (1 out of 16 women). Chlamydial infection was diagnosed in 12.5% of women (2 out of 16 women), frequency of diagnosed chlamydial cervicitis was 6.3% (1 out of 16 women), arthritis was not recorded (table 3).

The study of clinical data in the group 4 (chlamydiosis and HSV infection) has showed that all women out of total 7 were married (100%), 3 women (42.9%) have reported regular visits to the gynecologist, while 4 (57.1%) women have avoided the visits to the gynecologist for various reasons. Number of lifetime sex partners was limited to single for all women (100%). All patient (100%) were asymptomatic (table 2). In the anamnestic history, frequency of pelvic inflammatory disease was 14.3% (1 out of 7 women), frequency of previous premature delivery was 28.6% (2 out of 7 women), frequency of spontaneous abortions was 42.9% (3 out of 7 women), ectopic pregnancy was not recorded. Chlamydial infection (cervicitis) was diagnosed in 28.6% of women (2 out of 7 women), arthritis was not recorded (table 3).

The study of clinical data in the group 5 (chlamydiosis and HPV infection) has showed that all women out of total 5 were married (100%), one women (20%) has reported regular visits to the gynecologist, while 4 (75%) of women have avoided the visits to the gynecologist for various reasons. Number of lifetime sex partners was limited to single for all women (100%). All patients (100%) were asymptomatic (table 2). In the anamnestic history, frequency of pelvic inflammatory disease was 40% (2 out of 5 women), frequency of previous premature delivery and ectopic pregnancy was 20% (1 out of 5 women), spontaneous abortions were not recorded. Chlamydial infection, chlamydial cervicitis or arthritis were not diagnosed (table 3).

Table 2. Clinical data of Chlamydia trachomatis-positive pregnant women

Clinical data		Group 1 (n=9)	Group 2 (n=18)	Group 3 (n=16)	Group 4 (n=7)	Group 5 (n=5)	Group 6 (n=51)
Marital status	Married	6 (66,7%)	18 (100%)	16 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	49 (96,1%)
	Unmarried	3 (33,3%)	0	0	0	0	2 (3,9%)
Visits to the gynecologist	Often	2 (22,2%)	10 (55,6%)	9 (56,3%)	3 (42,9%)	1 (20%)	3 (5,9%)
	Rare	7 (77,8%)	8 (44,4%)	7 (43,7%)	4 (57,1%)	4 (80%)	48 (94,1%)
Number of lifetime sex partners	Single	7 (77,8%)	18 (100%)	16 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	46 (91,2%)
	Multiple	2 (22,2%)	0	0	0	0	5 (9,8%)
Clinical symptoms	Asymptomatic	0	1 (5,6%)	1 (6,3%)	7 (100%)	5 (100%)	27 (52,9%)
	Symptomatic	9 (100%)	17 (94,4%)	15 (93,7%)	0	0	24 (47,1%)

Table 3. Anamnestic data of Chlamydia trachomatis-positive pregnant women

Anamnestic data	Group 1 (n=9)	Group 2 (n=18)	Group 3 (n=16)	Group 4 (n=7)	Group 5 (n=5)	Group 6 (n=51)
Pelvic inflammatory disease	3 (33,3%)	1 (5,6%)	2 (12,5%)	1 (14,3%)	2 (40%)	6 (11,8%)
Premature delivery	2 (22,2%)	0	5 (31,3%)	2 (28,6%)	1 (20%)	18 (35,3%)
Spontaneous abortion	0	2 (11,1%)	3 (18,7%)	3 (42,9%)	0	21 (41,2%)
Ectopic pregnancy	2 (22,2%)	1 (5,6%)	1 (6,3%)	0	1 (20%)	6 (11,8%)
C. trachomatis-positivity	1 (11,1%)	2 (11,1%)	2 (12,5%)	2 (28,6%)	0	11 (21,6%)
Chlamydial cervicitis	1 (11,1%)	1 (5,6%)	1 (6,3%)	2 (28,6%)	0	16 (31,4%)
Arthritis	0	0	0	0	0	4 (7,8%)

The study of clinical data in the group 6 (chlamydiosis only) has showed that 49 women (96.1%) out of total 51 were married, while 2 patients (3.9%) were unmarried. 3 women (5.9%) have reported regular visits to the gynecologist, while 48 (94.1%) of women have avoided the visits to the gynecologist for various reasons. Number of lifetime sex partners was limited to single for 46 women (91.2%), multiple partners were recorded by 5 patients (9.8%). Vaginal discharge was manifested in 24 women (47.1%), 27 patients (52.9%) were asymptomatic (table 2). In the anamnestic history, frequency of pelvic inflammatory disease was 11.8% (6 out of 51 women), frequency of previous premature delivery was 35.3% (18 out of 51 women), frequency of spontaneous abortions was 41.2% (21 out of 51 women), frequency of ectopic pregnancy was 11.8% (6 out of 51 women). Chlamydial infection was diagnosed in 21.6% of women (11 out of 51 women), frequency of diagnosed chlamydial cervicitis was 31.4% (16 out of 51 women), arthritis was recorded in 4 patients (7.8%) (table 3).

In the present study the overall rate of C. trachomatis infections in pregnant women was 33%. Pap testing suggested a diagnosis of chlamydia trachomatis infection in 8.5% of cases only, direct fluorescence showed positive results in all patients. The highest incidence of unmarried status was recorded in the patients with mixed chlamydial infection and trichomoniasis, also with chlamydial monoinfection, rare visits to the gynecologists were common in patients with mixed chlamydial infection and trichomoniasis, mixed chlamydial and HPV infections, also with chlamydial monoinfection, multiple lifetime sex partners were reported by the patients with combined chlamydial infection and trichomoniasis, also with chlamydial monoinfection. The prevalence of asymptomatic C. trachomatis infection was lower in women with mixed non-viral infections. The incidence of pelvic inflammatory disease was higher in the patients with mixed chlamydial infection and trichomoniasis, mixed chlamydial and HPV infections, and chlamydial monoinfection, incidence of spontaneous abortions was higher in the patients with mixed chlamydial and HSV infections, also with chlamydial monoinfection, incidence of ectopic pregnancy was higher in the patients with mixed chlamydial infection and trichomoniasis, also with mixed

chlamydial and HPV infections. Chlamydial infection including cervicitis was frequently diagnosed in women with mixed chlamydial and HSV infections, also with chlamydial monoinfection.

REFERENCES

- Ding Y, Gu HZ, Gong PN, Dong JH. Detection of C. trachomatis infection in the pregnant women and their newborn. // J Obstet Gynecol (China) 1995;2:74.
- Lawton B, Rose S, Bromhead C, Brown S, MacDonald J, Shepherd J. Rates of Chlamydia trachomatis testing and chlamydial infection in pregnant women. // N Z Med J. 2004 May 21;117(1194):U889.
- Leszczynska-Gorzela B, Darmochwal-Kolarz D, Borowiec-Blinowska A, Oleszczuk J. // The prevalence of Chlamydia trachomatis infection in pregnant women. Med Wieku Rozwoj. 2005 Jan-Mar;9(1):27-35.
- Li ZH, Ju LW, Li LQ. Investigation on the Chlamydia trachomatis in the pregnant women and prevention measurement. // J Obstet Gynecol (China) 1993;13:159.
- Logan S, Browne J, McKenzie H, Templeton A, Bhattacharya S. Evaluation of endocervical, first-void urine and self-administered vulval swabs for the detection of Chlamydia trachomatis in a miscarriage population. // BJOG. 2005 Jan;112(1):103-6. Erratum in: BJOG. 2005 Apr;112(4):528.
- Magon T, Kluz S, Chrusciel A, Obrzut B, Skret A. The PCR assessed prevalence of Chlamydia trachomatis in aborted tissues. // Med Wieku Rozwoj. 2005 Jan-Mar;9(1):43-8.
- McGregor JA, Frenh JI. Chlamydia trachomatis infection in pregnant women. // Am J Obstet Gynecol 1992;164:1782.
- Ostaszewska-Puchalska I, Wilkowska-Trojnie M, Zdrodowska-Stefanow B, Knapp P. // Chlamydia trachomatis infections in women with adverse pregnancy outcome. Med Wieku Rozwoj. 2005 Jan-Mar;9(1):49-56.
- Perlik M, Drews K, Pienskowski W. Is it justifiable to perform screening tests for Chlamydia trachomatis in pregnant women? // Med Wieku Rozwoj. 2005 Jan-Mar;9(1):117-25.
- Stenberg K, Herrmann B, Dannevig L, Elbagir AN, Mardh P. Culture, ELISA and immunofluorescence tests for the diagnosis of conjunctivitis caused by chlamydia trachomatis in neonates and adults. // APMIS. 1990; 98(6):514-520.
- Stephens, R. S., C.C. Kuo, and M. R. Tam. 1982. Sensitivity of immunofluorescence with monoclonal antibodies for detection of Chlamydia trachomatis inclusions in cell culture. // J. Clin. Microbiol. 16:4-7.
- Vela C, Mendoza N, Otiniano L. Cytologic diagnosis of

Chlamydia in cervicovaginal smears using a modification of Papanicolaou stain with a Wright's buffered solution. // Rev Med IPSS. 1997 Jan-Jun;6(1-2):21-5.

13. Weisenberg E, Froula E, Tan B. Chlamydia trachomatis in a thin-prep Papanicolaou Test. // Arch Pathol Lab Med. 2001 Jul;125(7):981.

SUMMARY

PAP TESTING AND DIRECT IMMUNOFLUORESCENCE FOR CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION IN PREGNANT WOMEN

Kajaia D., Merabishvili N., Burkadze G.

Obstetric Clinic N2, Tbilisi State Medical University

The aim of the study was to determine the potential for both Pap testing and direct immunofluorescence assay for detection of chlamydia trachomatis infection in pregnant women. A total of 351 pregnant women (first to second trimesters; age range: 15-30 years) were recruited. The background data relating to social and marital status, age, anamnestic data were recorded. Serum samples were tested for IgM antibodies specific to Chlamydia trachomatis by ELISA. Cervical Pap smears were stained by Papanicolaou and direct immunofluorescence. In the present study the overall rate of C. trachomatis infections in pregnant women was 33%. Pap testing suggested a diagnosis of chlamydia trachomatis infection in 8.5% of cases only, direct fluorescence showed positivity in all patients. The highest incidence of unmarried status was recorded in the patients with mixed chlamydial infection and trichomoniasis, also with chlamydial monoinfection, rare visits to the gynecologists were common in patients with mixed chlamydial infection and trichomoniasis, mixed chlamydial and HPV infections, also with chlamydial monoinfection, multiple lifetime sex partners were reported by the patients with combined chlamydial infection and trichomoniasis, also with chlamydial monoinfection. The prevalence of asymptomatic C. trachomatis infection was lower in women with mixed non-viral infections. The incidence of pelvic inflammatory disease was higher in the patients with mixed chlamydial infection and trichomoniasis, mixed chlamydial and HPV infections, and chlamydial monoinfection, incidence of spontaneous abortions was higher in the patients with mixed chlamydial and HSV infections, also with chlamydial monoinfection, incidence of ectopic pregnancy was higher in the patients with mixed chlamydial infection and trichomoniasis, also with mixed chlamydial and HPV infections. Chlamydial infection including cervicitis was frequently diagnosed in women with mixed chlamydial and HSV infections, also with chlamydial monoinfection.

Key words: Chlamydia trachomatis, ELISA, Pap test, direct immunofluorescence, pregnancy, risk factors.

РЕЗЮМЕ

ПАП ТЕСТ И ПРЯМАЯ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ CHLAMYDIA TRACHOMATIS ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Каджая Д.Ш., Мерабишвили Н.В., Буркадзе Г.М.

Родильный дом N2 г. Тбилиси; Тбилисский государственный медицинский университет

Целью нашего исследования явилось изучение возможностей Пап теста и прямой иммунофлюоресценции для выявления C. trachomatis инфекции у беременных женщин. В процессе исследования под нашим наблюдением находились 351 бессимптомных беременных женщин в возрасте от 15 до 30 лет в первом или втором триместрах беременности. Данные, касающиеся социального и семейного положения, возраста, также анамнестические данные были зарегистрированы. Антитела к C. trachomatis обнаружены в сыворотке крови иммуноферментным анализом (ELISA). Цервикальные мазки были окрашены по Папаниколау и прямой иммунофлюоресценцией. Распространение C. trachomatis инфекции у беременных женщин отмечалось в 33%. Диагноз C. trachomatis инфекции поставлен только в 8,5% Пап мазков, прямая флюоресценция была положительна у всех пациентов. Самое большое количество незамужних женщин зарегистрировано при смешанной инфекции хламидиоза и трихомониаза и хламидийной моноинфекции; редкие посещения гинеколога выявлены в случаях смешанной инфекции хламидиоза и трихомониаза, хламидийной и HPV инфекции, также при хламидийной моноинфекции. О многочисленных партнерах сообщали пациенты со смешанной инфекцией хламидиоза и трихомониаза и хламидийной моноинфекцией. Распространенность бессимптомной C. trachomatis инфекции была ниже у женщин со смешанными невирусными инфекциями. Воспалительная болезнь тазовой области выявлена чаще у женщин со смешанной хламидийной инфекцией и трихомониазом, смешанной хламидийной и HPV инфекциями, также хламидийной моноинфекцией; частота самопроизвольных выкидышей более часто обнаруживалась у женщин со смешанной хламидийной и HSV инфекциями, также хламидийной моноинфекцией. Хламидийная инфекция, включая цервицит, чаще диагностирована у женщин со смешанной хламидийной и HSV инфекциями, также хламидийной моноинфекцией.

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

КОНЦЕНТРАЦИЯ МАННОЗА-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Хотивари Н.А., Микеладзе Д.Г.

*Тбилисский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии №2;
Институт физиологии АН Грузии*

По общепринятой в настоящее время концепции "фетального аллографта", иммунологическое взаимодействие между матерью и плодом супрессировано за счет снижения специфического (адаптивного) иммунного ответа материнского организма [8]. Несмотря на это, в матке и плаценте беременных женщин наблюдается увеличение числа лейкоцитов, в том числе макрофагов. Приблизительно 10 % из всех клеток эндометрия и 5 % всех клеток миометрия составляют макрофаги [4]. Кроме того, в крови матери при беременности повышается количество гранулоцитов и моноцитов, усиливается секреция различных, в том числе и воспалительных цитокинов [8]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что при беременности, в ответ на супрессию специфического иммунитета, происходит компенсаторное увеличение неспецифического звена иммунной системы.

На сегодняшний день манноза-связывающий лектин (МСЛ), по сравнению с другими коллектинами, все чаще привлекает внимание исследователей. Наряду с системой комплемента и белков острой фазы, МСЛ является основным гуморальным компонентом иннатной иммунной системы [2]. Структурная организация этого белка идентична семейству иммуноглобулинов и в присутствии ионов кальция она связывается высоким средством с разными манноза-содержащими олигосахаридными остатками на поверхности микроорганизмов [10]. В результате взаимодействия МСЛ с поверхностными гликопротеинами микроорганизмов, коллективные рецепторы макрофага транспортируют чужеродные антигены, после чего начинается выделение протеолитических ферментов, приводящее к расщеплению С4 и С2 белков классического пути комплемента [5]. Мутации, происходящие в гене МСЛ, вызывают иммунодефицитные состояния и развитие некоторых аутоиммунных заболеваний [6]. Манноза-содержащие олигосахариды находятся в поверхностных антигенах хламидий, цитомегаловируса и вируса СПИД [1].

Клинико-лабораторные исследования последних лет показывают, что как клеточные, так и гуморальные компоненты неспецифического иммунитета повышены в крови беременных женщин [3]. Однако данные, касающиеся количественных колебаний МСЛ в динамике беременности и родах, отсутствуют, что существенно су-

жает представления о компенсаторной активации неспецифической иммунной системы. Кроме того, неизвестна роль МСЛ при инфицировании беременных женщин хламидиями и цитомегаловирусом, микроорганизмами, содержащими манноза-специфические антигены [9].

Целью настоящего исследования явилось установление изменений манноза-связывающего лектина в динамике неосложненной беременности и при беременности у женщин с хламидийной и цитомегаловирусной инфекциями.

Материал и методы. Нами наблюдались 50 беременных женщин с неосложненной беременностью на разных сроках (основная группа) и 31 женщина с инфекциями при беременности.

Контрольную группу составили 16 здоровых небеременных женщин фертильного возраста. В зависимости от сроков беременности основная группа беременных женщин (50) была разделена на 3 подгруппы. I подгруппу составили 17 соматически здоровых женщин, со сроком беременности 5-12 недель. II подгруппу составили 17 женщин со сроком гестации 21-27 недель. В III подгруппу были объединены 16 беременных женщин со сроком гестации 31-36 недель (таблица 1).

Сравнивались показатели концентрации манноза-специфического белка у беременных с хламидийной инфекцией при сроках 28-34 недели - 16 женщин и беременных с цитомегаловирусной инфекцией на сроках 28-36 недель - 15 женщин (таблица 2).

Для определения концентрации манноза-специфического лектина плазму крови женщин в количестве 0,5 мл подвергали аффинной хроматографии на манноза-сефарозе (Sigma, USA). Связанные с маннозой белки десорбировали с помощью 20 мМ маннозы в Трис-НСl буфере, pH 7,4. Десорбцию контролировали проточным спектрофотометром фирмы Gilson (France) при длине волны 280 нм. Полученный раствор концентрировали с помощью специального устройства Millipore (USA) до 0,2 мл и измеряли оптическую плотность при длине волны 280 нм и 260 нм. Концентрацию белка рас-

считывали по номограмме Варбурга и Христиансена. Электрофорез белков в полиакриламидном геле проводили на приборе Fast System (Pharmacia, Sweden). Молекулярный вес рассчитывали с использованием стандартного набора белков (Sigma, USA).

С помощью электрофореза в полиакриламидном геле нами обнаружено, что на аффинной колонке манноза-сефарозы адсорбируется единственный белок с молекулярным весом 68000.

Обработка полученных данных проводилась стандартным статистическим методом, достоверная оценка разницы производилась по критерию t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Количество манноза-связывающего белка в норме у небеременных женщин (контрольная группа) в среднем составило 0,152±0,025 мг/мл, однако концентрация МСЛ прогрессивно повышалась в динамике беременности. Результаты определения концентрации МСЛ приведены в таблице 1.

Таблица 1. Концентрация МСЛ в плазме крови беременных женщин

Группы женщин		концентрация манноза-связывающих белков в плазме крови (мг/мл)
Контрольная группа (небеременные женщины)	n=16	0,152±0,025 мг/мл
Основная группа	n=50	0,198±0,32 мг/мл**
I подгруппа I	(n=17)	
II подгруппа	(n=17)	0,257±0,027 ***
III подгруппа	(n=16)	0,345±0,034***

примечание: ** $p > 0,05$, *** $p < 0,05$.

Определение МСЛ в плазме крови беременных женщин, инфицированных хламидиями и цитомегаловирусом, показало, что концентрация МСЛ приблизительно в три раза была выше в плазме крови у беременных с

цитомегаловирусной инфекцией (1,278±0,144 мг/мл) и в 2,5 раза – у беременных с хламидийной инфекцией (1,025±0,115 мг/мл), чем у женщин с неосложненной беременностью (таблица 2).

Таблица 2. Концентрация МСЛ в плазме крови беременных с хламидийной и цитомегаловирусной инфекциями

Беременные женщины, инфицированные хламидиями 28-34 недель, n=16	1,025±0,115***
Беременные женщины инфицированные цитомегаловирусом 28-36 недель, n=15	1,278±0,144***

*** $p < 0,05$

Таким образом, полученные данные указывают на то, что концентрация МСЛ прогрессивно нарастает при динамике неосложненной беременности. Эти данные подтверждают предположение о том, что при беременности, на фоне супрессированного специфического иммунитета, компенсаторно повышается активность неспецифического звена иммунной системы. Исследования выявили, что все иммунологические осложнения, которые связаны с хламидийной и цитомегаловирусной инфекциями, являются результатом активации манноза-связывающих белков.

ЛИТЕРАТУРА

- Balzarini J., Schols D. et al. - Alpha-(1-3) and alpha-(1-6) D-mannose-specific plant lectins are markedly inhibitory to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus infections in vitro // Antimicrob. Agents Chemother. – 1991. - N35. - P. 410-416.
- Bock G.E., Jonson V. Innate mechanisms during pregnancy // Ugeskr Saeger. – 2000. – vol. 1. - N62. – P. 366- 368.

- Carrol M.C. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity // Annu. Rev. Immunol – 1998. - N16. – P. 545-568.
- Hunt, Pollard Uterine leucostictes key pleas in pregnant // Immunol. Lett. – 1992. - N10. – P. 16-17.
- Lau Y.L., Lau C.S. et al. -Mannose-binding protein in Chinese patients with systemic lupus erythematosus // Arthritis and Rheumatism. – 1996. - vol. 39. - N4. – P. 706-708.
- Lipscombe R.J., Lau Y.L. et al. Identical point mutation leading to low levels of mannose binding protein and poor C3b mediated opsonization in Chinese and Caucasian populations // Immunol. Lett. – 1992. - N32. – P. 253-258.
- Numazaki K. et al. Detection of cytocins and cytomegalovirus DNA in serum as test as for congenital infections // Early human development. – 1998. - N28. – P. 43-48.
- Sacks G., Sargent I. An innate view of human pregnancy // Immun. Today. – 1999. - vol. 20. - N3. - P. 114-118.
- Siredewa K., Freman G. et al. Characterization of glycoproteins from chlamydia trachomatis using lectins // APMIS. – 1993. – vol. 101. - N11. - P. 851-857.
- Turner M.W. Mannose-binding lectin (MBL) in health and disease // Immunobiology. – 1998. – N199 - P. 327-339.

SUMMARY

CONCENTRATIONAL CHANGES OF MANNANOSE-BINDING PROTEINS IN BLOOD PLASMA DURING NON-COMPLICATED PREGNANCY AND IN BLOOD PLASMA OF PREGNANT WOMEN WITH SOME INFECTIONS

Khotivari N., Mikeladze D.

Department of Obstetrics and Gynecology N2, Tbilisi State Medical University; Research Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences

Value of mannose-binding proteins was determined in plasma of pregnant women with no complications and also in pregnant women with some infections using affinitive chromatography.

It was found that the concentration of mannose-binding proteins in blood plasma of women equals $0,152 \pm 0,025$ mg/ml. The concentration of mannose-binding proteins in blood plasma increase during the consecutive trimesters of noncomplicated pregnancy. In the first trimester it equals $0,198 \pm 0,032$ mg/ml, in the second $0,257 \pm 0,027$ mg/ml and in the third trimester $0,345 \pm 0,034$ mg/ml.

We also found that the concentration of mannose-binding proteins in blood plasma of pregnant woman suffering with chlamydial infection equals $1,025 \pm 0,115$ mg/ml, and in blood plasma of pregnant woman suffering with cytomegalovirus infection $1,278 \pm 0,144$ mg/ml.

The obtained data confirm a hypothesis of increased activity of innate immune system during pregnancy. Also according to this results complications accompanied by chlamydial and cytomegalovirus infections during pregnancy is the result of increasing activity of mannose-binding proteins.

Key words: mannose-binding protein, mannose-binding lectin, innate immune system.

РЕЗЮМЕ

КОНЦЕНТРАЦИЯ МАННОЗА-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Хотивари Н.А., Микеладзе Д.Г.

Тбилисский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии №2; Институт физиологии АН Грузии

С помощью аффинной хроматографии нами выявлены изменения концентрации манноза-связывающих белков в плазме крови у женщин с неосложненной беременностью и при инфекциях во время беременности.

Концентрация манноза-связывающих белков в плазме крови у небеременных женщин составляет $0,152 \pm 0,025$ мг/мл и она нарастает в динамике неосложненной беременности по триместрам. Нами изучены также показатели концентрации манноза-связывающих белков в плазме крови беременных с хламидийными и цитомегаловирусными инфекциями. В первом случае показатель составил $1,025 \pm 0,115$ мг/мл, во втором случае - $1,078 \pm 0,144$ мг/мл.

Полученные данные указывают на рост активности неспецифической иммунной системы во время беременности. Иммунологические осложнения, связанные с хламидийной и цитомегаловирусной инфекциями, являются результатом активации манноза-связывающих белков.

Рецензент: д.м.н., проф. Т.М. Заалишвили

Научная публикация

CELL ADHESION AND APOPTOSIS IN OVARIAN STROMAL HYPERPLASIA AND HYPERTHECOSIS

Sharabidze N., Burkadze G., Sabakhtarashvili M.

*I. Zhordania Research Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia;
Dept. of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

Ovarian stromal hyperplasia is common in perimenopausal and early-postmenopausal women. It may be associated with androgen hypersecretion as well as obesity, hypertension, and disorders of glucose metabolism [2,3], en-

dometrial adenocarcinoma [10,12]. Stromal hyperthecosis refers to the presence of luteinized stromal cells within an almost invariably hyperplastic ovarian stroma [2]. It has been documented at autopsy in one-third of patients over

the age of 55 years [2]. In this age group, it is usually mild and without obvious clinical manifestations. Younger patients may show signs of marked virilization, obesity, hypertension, and decreased glucose tolerance [7]. Stromal hyperthecosis (occasionally, polycystic ovaries) typically accompanies the HAIR-AN syndrome, which consists of hyperandrogenism (HA), insulin resistance (IR), and acanthosis nigricans (AN) [1,4]. Estrogenic manifestations such as endometrial hyperplasia or carcinoma are present in rare instances [13]. The disorder can be familial [6]. Both the cortical and the medullary stroma may be hyperplastic. In stromal hyperthecosis, luteinized stromal cells appear singly, in small clusters, or in nodules [8]. They have abundant eosinophilic to vacuolated cytoplasm containing variable amounts of lipid and a round nucleus with a central small nucleolus. Associated ovarian findings have included small foci of metaplastic smooth muscle in the ovarian stroma [14], Leydig cell hyperplasia [9], Leydig cell tumors [11], and stromal luteomas [5]. It is difficult to assess the endocrine significance of stromal hyperplasia per se because no investigators have separately analyzed cases of simple hyperplasia and those in which the hyperplasia is accompanied by hyperthecosis.

The aim of our study was to investigate characteristics of cell adhesion and apoptosis in ovarian stromal hyperplasia and hyperthecosis in reproductive women with and without polycystic ovarian disease.

Materials and methods. We have studied 104 reproductive patients registered in I. Zhordania Research Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia, from 1995 to 2005 with a histological diagnosis of ovarian stromal hyperthecosis and stromal hyperplasia. After ovarian resection, surgical specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin solution and embedded in paraffin (Bio-Optica Milano).

4 μm sections were stained by hematoxylin-eosin, von Gieson and immunohistochemistry for Bcl-2 (anti-apoptotic protein) and E-cadherin (cell adhesion marker) (Dako, Denmark). Histological diagnosis of polycystic ovarian disease, stromal hyperthecosis and stromal hyperplasia was made based on typical morphological criteria of those lesions. We assessed the number of Bcl-2-positive and E-cadherin-positive cells in 10 random fields of view. Statistical significance of differences was evaluated by t-test.

The patients were divided into 4 groups: I group - 33 patients with polycystic ovarian disease and coexistent stromal hyperthecosis, II group - 28 patients with polycystic ovarian disease and coexistent stromal hyperplasia, III group - 24 patients with ovarian stromal hyperthecosis, IV group - 19 patients with ovarian stromal hyperplasia.

Results and their discussion. Immunohistochemical study has showed that in the group 1 E-cadherin was positive in internal and external theca cells, as well as in granulosa cells. The mean number of E-cadherin-positive internal theca cells was $9,7 \pm 0,4$, mean number of E-cadherin-positive external theca cells was $6,8 \pm 0,3$, mean number of E-cadherin-positive granulosa cells was $10,3 \pm 0,5$. Non-luteinized and luteinized stromal cells, vascular endothelial and smooth muscle cells were E-cadherin-negative. In the II group E-cadherin was positive in internal and external theca cells, also in granulosa cells. The mean number of E-cadherin-positive internal theca cells was $9,7 \pm 0,4$, mean number of E-cadherin-positive external theca cells was $8,1 \pm 0,5$, mean number of E-cadherin-positive granulosa cells was $11,2 \pm 0,8$. Non-luteinized and luteinized stromal cells, vascular endothelial and smooth muscle cells were E-cadherin-negative. In the groups 3 and 4 E-cadherin was negative in all cells (table 1).

Table 1. Counts of E-cadherin-positive cells

Cells	E-cadherin			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Stromal cells	neg	neg	neg	neg
Luteinized stromal cells	neg		neg	
Internal theca cells	$9,7 \pm 0,4$	$7,1 \pm 0,6$		
External theca cells	$6,8 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,5$		
Vascular endothelial cells	neg	neg	neg	neg
Smooth muscle cells	neg	neg	neg	neg
Granulosa cells	$10,3 \pm 0,5$	$11,2 \pm 0,8$		

Immunohistochemical study has showed that in the group 1 Bcl-2 was positive in luteinized stromal cells, internal and external theca cells, granulosa cells. The mean number of Bcl-2-positive luteinized stromal cells was $10,9 \pm 0,5$, the mean number of internal theca cells was $7,4 \pm 0,3$, the mean number of external theca cells was $5,6 \pm 0,4$, and the mean number of Bcl-2-positive granulosa cells is $9,8 \pm 0,4$. Non-

luteinized stromal cells, vascular endothelial and smooth muscle cells were Bcl-2-negative.

In the II group Bcl-2 was positive in vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and granulosa cells. Non-luteinized stromal cells, internal and external theca cells were Bcl-2-negative. The mean number of Bcl-2-positive vascular

endothelial cells was $7,1 \pm 0,6$, the mean number of Bcl-2-positive smooth muscle cells was $6,1 \pm 0,5$, and the mean number of Bcl-2-positive granulosa cells was $9,8 \pm 0,4$. In the III group Bcl-2 was positive in luteinized stromal cells and granulosa cells. The mean number of Bcl-2-positive lutein-

ized stromal cells was $4,3 \pm 0,4$, the mean number of Bcl-2-positive granulosa cells was $10,9 \pm 0,7$. Non-luteinized stromal cells, vascular endothelial and smooth muscle cells were Bcl-2-negative. In the IV group luteinized stromal cells, internal and external theca cells were Bcl-2-negative (table 2).

Table 2. Counts of Bcl-2-positive cells

Cells	Bcl-2			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Stromal cells	neg	neg	neg	neg
Luteinized stromal cells	$10,9 \pm 0,5$		$4,3 \pm 0,4$	
Internal theca cells	$7,4 \pm 0,3$	neg		
External theca cells	$5,6 \pm 0,4$	neg		
Vascular endothelial cells	neg	$7,1 \pm 0,6$	neg	neg
Smooth muscle cells	neg	$6,1 \pm 0,5$	neg	neg
Granulosa cells	$9,8 \pm 0,4$	$10,9 \pm 0,7$		

The comparison of immunohistochemical data showed that in ovarian stromal hyperthecosis and stromal hyperplasia coexistent with polycystic ovarian disease, E-cadherin is positive in internal and external theca cells, also in granulosa cells, which are also positive for Bcl-2. All these cells expressing Bcl-2 may therefore be the viable cells that escape the apoptotic process and maintain the expression of E-cadherin.

2 indicating their potential resistance to apoptosis. E-cadherin is negative in all cells suggesting that E-cadherin expression in ovary is limited to granulosa and theca cells only.

In ovarian stromal hyperthecosis without polycystic ovarian disease, luteinized stromal cells are positive for Bcl-

In ovarian stromal hyperplasia without polycystic ovarian disease, hyperplastic stromal cells are negative for Bcl-2 indicating their potential susceptibility to apoptosis. E-cadherin is negative in all cells suggesting that E-cadherin expression in ovary is limited to granulosa and theca cells only (fig 1, 2).

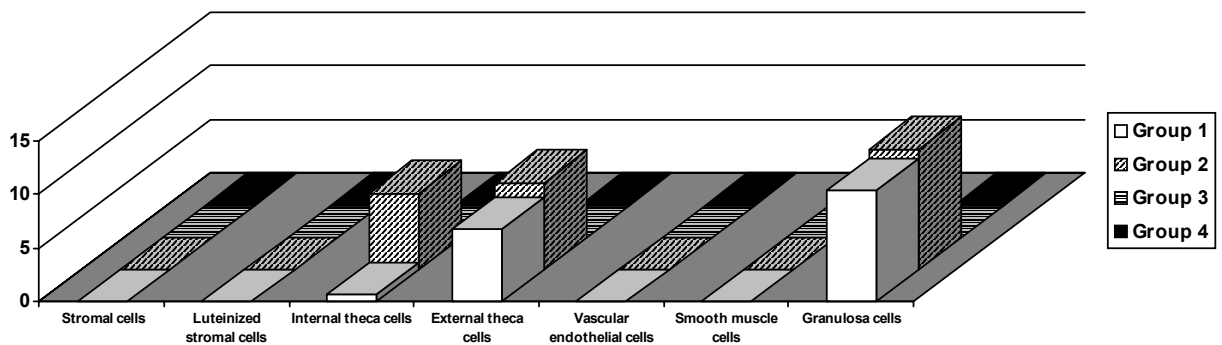


Fig 1. Comparison of E-cadherin-positive cells

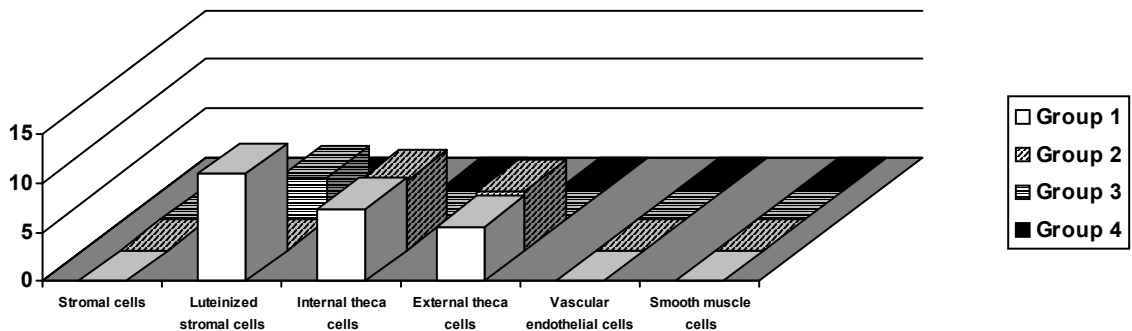


Fig. 2. Comparison of Bcl-2-positive cells

Our results suggest that in ovarian stromal hyperthecosis and stromal hyperplasia coexistent with polycystic ovarian disease, E-cadherin-positivity in internal and external theca cells, and granulosa cells is associated with Bcl-2 expression. Therefore, ovarian cells expressing Bcl-2 and maintaining E-cadherin-positivity may be the viable cells that escape the apoptotic process. In ovarian stromal hyperthecosis without polycystic ovarian disease, luteinized stromal cells are potentially resistant to apoptosis as they are positive for Bcl-2. In ovarian stromal hyperplasia without polycystic ovarian disease, hyperplastic stromal cells are potentially susceptible to apoptosis as they are negative for Bcl-2. E-cadherin is negative both in stromal hyperthecosis and hyperplasia suggesting that E-cadherin expression in ovary is limited to granulosa and theca cells only. Described characteristics of cell adhesion and apoptosis may play a role in pathogenesis of ovarian stromal hyperthecosis and stromal hyperplasia with and without polycystic ovarian disease.

REFERENCES

1. Barbieri R.L., Ryan K.J. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1983. – N 147(1). – P. 90-101.
2. Boss J.H., Scully R.E., Wegner K.H. et al. Structural variations in the adult ovary: clinical significance // *Obstet Gynecol.* – 1965. – N25. – P. 747-763.
3. Braithwaite S.S., Erkman-Balis B., Avila T.D. Postmenopausal virilization due to ovarian stromal hyperthecosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1978. – N 46(2). – P. 295-300.
4. Dunaif A., Hoffman A.R., Scully R.E., Flier J.S., Longcope C., Levy L.J., Crowley W.F.Jr. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization // *Obstet Gynecol.* – 1985. – N 66(4). – P. 545-52.
5. Givens J.R., Kerber I.J., Wiser W.L., Andersen R.N., Coleman S.A., Fish S.A. Remission of acanthosis nigricans associated with polycystic ovarian disease and a stromal luteoma // *Clin Endocrinol Metab.* – 1974. – N 38(3). – P. 347-55.
6. Judd H.L., Scully R.E., Herbst A.L., Yen S.S., Ingersol F.M., Kliman B. Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1973. – N 117(7). – P. 976-82.
7. Madiedo G., Tieu T.M., Aiman J. Atypical ovarian hyperthecosis in a virilized postmenopausal woman // *Am J Clin Pathol.* – 1985. – N 83(1). – P. 101-7.
8. Nagamani M., Lingold J.C., Gomez L.G., Garza J.R. Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries // *Fertil Steril.* – 1981. – N 36(3). – P. 326-32.
9. Roth L.M., Sternberg W.H. Ovarian stromal tumors containing Leydig cells. II. Pure Leydig cell tumor, non-hilar type // *Cancer.* – 1973. – N 32(4). – P. 952-60.
10. Scully R.E. Smooth-muscle differentiation in genital tract disorders // *Arch Pathol Lab Med.* – 1981. – N 105(10). – P. 505-7.
11. Scully R.E. Stromal luteoma of the ovary // *Cancer.* – 1964. – N17. – P. 769-778.
12. Snowden J.A., Harkin P.J., Thornton J.G., Wells M. Morphometric assessment of ovarian stromal proliferation—a clinicopathological study // *Histopathology.* – 1989. – N 14(4). – P. 369-79.
13. Stearns H.C., Sneed V.D., Fearl J.D. A clinical and pathologic review of ovarian stromal hyperplasia and its possible relationship to common diseases of the female reproductive system // *Am J Obstet Gynecol.* – 1974. – N 119(3). – P. 375-81.
14. Sternberg W.H., Gaskill C.J. Theca-cell tumors; with a report of 12 new cases and observations on the possible etiologic role of ovarian stromal hyperplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1950. – N 59(3). – P. 575-87.

SUMMARY

CELL ADHESION AND APOPTOSIS IN OVARIAN STROMAL HYPERPLASIA AND HYPERTHECOSIS

Sharabidze N., Burkadze G., Sabakhtarashvili M.

I. Zhordania Research Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia; Dept. of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

The aim of our study was to investigate cell adhesion and apoptosis in ovarian stromal hyperplasia and hyperthecosis in reproductive women with and without polycystic ovarian disease. We have studied 104 patients with a histological diagnosis of ovarian stromal hyperthecosis and stromal hyperplasia. Paraffin sections were stained by hematoxylin-eosin, von Gieson and immunohistochemistry for Bcl-2 (anti-apoptotic protein) and E-cadherin (cell adhesion marker). We assessed the number of Bcl-2-positive and E-cadherin-positive cells. The patients were divided into 4 groups: group 1 – 33 patients with polycystic ovarian disease and coexistent stromal hyperthecosis, group 2 – 28 patients with polycystic ovarian disease and coexistent stromal hyperplasia, group 3 – 24 patients with ovarian stromal hyperthecosis, group 4 – 19 patients with ovarian stromal hyperplasia. Our results suggest that in ovarian stromal hyperthecosis and stromal hyperplasia coexistent with polycystic ovarian disease, E-cadherin-positivity in internal and external theca cells, and granulosa cells is associated with Bcl-2 expression. Therefore, ovarian cells expressing Bcl-2 and maintaining E-cadherin-positivity may be the viable cells that escape the apoptotic process. In ovarian stromal hyperthecosis without polycystic ovarian disease, luteinized stromal cells are potentially resistant to apoptosis as they are positive for Bcl-2. In ovarian stromal hyperplasia without polycystic ovarian disease, hyperplastic stromal cells are potentially susceptible to apoptosis as they are negative for Bcl-2. E-cadherin is negative both in stromal hyperthecosis and hyperplasia suggesting that E-cadherin expression in ovary is limited to granulosa and theca cells only. Described characteristics of cell adhesion and apoptosis may play a role in pathogenesis of ovarian stromal hyperthecosis and stromal hyperplasia with and without polycystic ovarian disease.

Key words: ovarian stromal hyperthecosis, immunohistochemistry, Bcl-2, E-cadherin, apoptosis, adhesion.

РЕЗЮМЕ

КЛЕТОЧНАЯ АДГЕЗИЯ И АПОПТОЗ ПРИ СТРОМАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И ГИПЕРТЕКОЗЕ ЯИЧНИКОВ

Шарабидзе Н.Г., Буркадзе Г.М., Сабахтарашвили М.М.

*Научно-исследовательский институт репродукции человека им. проф. И.Ф. Жордания, Тбилиси;
Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии*

Целью нашего исследования явилось изучение клеточной адгезии и апоптоза при стромальной гиперплазии и гипертекозе у женщин репродуктивного возраста с поликистозными яичниками и без. В процессе исследования под нашим наблюдением находились 104 женщины с гистологическим диагнозом стромальной гиперплазии и гипертекоза яичников. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизону и иммуногистохимией с применением моноклональных антител: Vcl-2 (антиапоптозный протеин) и E кадгерин (маркер клеточной адгезии). Мы оценили количество Vcl-2-позитивных и E кадгерин-позитивных клеток. Женщины были разделены на 3 группы: в первую группу были включены 33 женщины с поликистозом и стромальным гипертекозом яичников, во вторую группу - 28 с поликистозом и стромальной гиперплазией яичников, в третью группу - 24 с стромальным гипертекозом без поликистоза, в четвертую группу - 19 с стромальной гиперплазией без поликистоза. Наши результаты показали, что при стромальном гипертекозе и поликистозе яичников E кадге-

рин-позитивность во внутренних и внешних тека клетках и в гранулезных клетках ассоциируется с Vcl-2-позитивностью. Поэтому овариальные клетки экспрессирующие Vcl-2 и E кадгерин, вероятно, являются живыми клетками, которые избегают апоптоза. При стромальном гипертекозе без поликистоза лютеинизированные стромальные клетки характеризуются Vcl-2-позитивностью и резистентностью к апоптозу. При стромальной гиперплазии без поликистоза гиперпластические стромальные клетки показали Vcl-2-негативность и чувствительность к апоптозу. Таким образом, стромальный гипертекоз, как и стромальная гиперплазия характеризуются E кадгерин-позитивностью, что указывает на ограничение E кадгерин-позитивности только в гранулезных и тека клетках. Описанные характеристики клеточной адгезии и апоптоза могут сыграть роль в патогенезе стромального гипертекоза и гиперплазии у женщин с поликистозными яичниками и без поликистозных яичников.

Рецензент: д.м.н., проф. Д.Г. Касрадзе

Научная публикация

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ С НОРМАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

Головачева М.О.

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра глазных болезней;
Глазная клиника "Мзера"; Глазная клиника "Оптимеди"*

Глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) является основным звеном в патогенезе глаукомы и причиной снижения зрительных функций и слепоты у большинства глаукомных пациентов.

При ГОН происходят атрофические процессы в сетчатке и перипапиллярной хориоиде, слоистые геморагии на диске зрительного нерва и вокруг него в результате тромбирования микрососудов. В патогенезе глаукомы развитие ГОН сопровождается дегенерацией ганглиозных клеток сетчатки или апоптозом (программируемая гибель клеток). ГОН более выражена при глаукоме с нормальным давлением (ГНД).

Нормализация внутриглазного давления (ВГД) не всегда приводит к стабилизации зрительных функций. Основными причинами прогрессирования нейропатии при ГНД являются хроническая ишемия и гипоксия, связанные с дефицитом гемодинамики и реологическими нарушениями крови регионального и системного характера. Ишемия зрительного нерва при глаукоме приводит к потере питательных веществ клетками, накоплению свободных радикалов и продуктов метаболизма, активации некоторых ферментов. На сегодняшний день предложено комплексное лечение ГОН такими методами, как нормобарическая гипокситерапия, массаж шейных позвонков ароматными маслами, маг-

нитостимуляция, гемагнитолазерстимуляция, лазер-стимуляция и др. [2-4].

Все вышеуказанные методы довольно дорогостоящие и недоступны многим глаукомным пациентам. Медико-социальные аспекты проблемы ставят перед необходимостью поисков эффективных и доступных методов лечения ГОН, предотвращающих прогрессирование ухудшения зрительных функций [7].

Одним из современных подходов нейропротекции зрительного нерва является подавление β -окисления жирных кислот. Если с помощью химических соединений подавить β -окисление жирных кислот в цикле Кребса, то происходит резкое увеличение утилизации глюкозы клетками и стимуляция процесса гликолиза, который не требует такой большой доставки кислорода, как окисление жирных кислот. Подавление окисления жирных кислот при ишемических состояниях уменьшает вероятность образования недоокисленных коротко-цепочных жирных кислот и перекиси, препятствует образованию свободнорадикальных форм кислорода, т.е. веществ, которые губительно действуют на клетку, снижают развитие ацидоза и, следовательно, препятствуют нарушению действия ферментов и проницаемости мембраны клеток для ионов, поддерживают образование АТФ т.е. оказывает нейропротекторное действие при ишемии [8,9].

К препаратам, ингибирующим β -окисление жирных кислот, относится антиишемический цитопротектор милдронат. Он препятствует β -окислению длинноцепочных жирных кислот в клетке путем торможения их транспорта, что влечет за собой возобновление транспорта АТФ и активирует альтернативный процесс производства энергии клетками - окисление глюкозы (аэробный гликолиз). Как известно, этот альтернативный процесс продуцирования АТФ требует примерно на 12% меньше кислорода на каждую молекулу АТФ [10].

Милдронат высокоэффективный и сравнительно недорогой антиишемический препарат, который применя-

ется в офтальмологии при лечении кровоизлияний различной этиологии в стекловидное тело и сетчатку, гипертонической и диабетической ангиоретинопатиях, тромбозе вен или эмболии артерий сетчатки.

Целью исследования явилась оценка эффективности нейропротекторного действия милдроната как лечебно-профилактического курса монотерапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением и у больных глаукомой с нормальным давлением.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 35 пациентов с ГНД, которые прошли курс лечения милдронатом. До и после лечения проводились следующие клинико-диагностические исследования: визометрия, тонометрия, кинетическая периметрия на сферопериметре Гольдмана, компьютерная статическая периметрия на периметре Humphrey (программы 30-2; 24-2; Armally) и Medmont studio (Glaucoma test; Full test) [5]. Мы описали диск зрительного нерва по составленной нами схеме [1] с использованием метода биомикроофтальмоскопии (на щелевой лампе с положительной асферической линзой +83 дптр). В схеме особое внимание обращалось на перипапиллярную атрофию (β и α зоны), состояние нейроретинального пояса (НРП) и соотношение экскавация/диск (Э/Д).

Из 35 пациентов 20 было женщин и 15 - мужчин, в возрасте от 40 до 75 лет, с остротой зрения 0,1-1,0. Тоннометрические показатели ВГД составили P_t от 18 до 24 мм.рт.ст. (по Маклакову).

Полученные в результате исследования данные обработаны в программе Exel-Formula Average.

Результаты и их обсуждение. У 34 пациентов из 35 отмечалась положительная динамика субъективных ощущений и объективных показателей. Кроме того, пациенты отмечали улучшение общего состояния. Показатели светочувствительности полей зрения по периметру Humphrey и Medmont studio приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Показатели светочувствительности полей зрения по периметру Humphrey до и после лечения больных

Показатели	до лечения n=49	после лечения n=49
MD db	I – 4,56 II – 8,54 III – 17,15	I-3,87 II – 7,57 III – 14,36
Pt	18-24	18-24

примечания: MD (Mean deviation) - средняя разница светочувствительности сетчатки субъекта и возрастной нормы; p_t - тонометрические показатели ВГД (тонометр Маклакова 10 гр.); n - количество глаз; db - децибел

Таблица 2. Показатели светочувствительности полей зрения по периметру Medmont studio до и после лечения больных

Показатели	до лечения n=14	после лечения n=14
OD	0,53	1,23
PD	3,51*	2,91*
Pt	18-24	18-24

примечание: OD (Overall defect) - средний дефект или разница светочувствительности сетчатки субъекта и возрастной нормы; PD (Pattern defect) - дефект конкретного примера или определение степени локального повреждения поля зрения субъекта; p_i - показатели ВГД (по тонометру Маклакова 10 гр.); n - количество глаз

Больные были разделены на 3 группы по классификации Hodapp, предложенной Европейской глаукомной ассоциацией (по результатам исследования на периметре Humphrey) [6].

Согласно данным, полученным по нашей схеме, в I группе больных наблюдались: умеренная деколорация, подозрительная экскавация, перипапиллярная атрофия в зоны - 25 глаз, локальное повреждение НРП - 10 глаз, полосчатые геморрагии - 5 глаз, соотношение Э/Д в среднем составило 0,5-0,6.

Во II группе больных отмечались: умеренная деколорация - 15 глаз, подозрительная экскавация - 5 глаз, глаукомная - 10 глаз, перипапиллярная атрофия в зоны - 15 глаз, локальное повреждение НРП - 11 глаз, полосчатые геморрагии - 6 глаз, сужение артерии сетчатки - 4 глаза, соотношение Э/Д=0,6-0,7.

В III группе больных - умеренная деколорация - 3 глаза, серый диск - 8 глаз, экскавация глаукомная - 11 глаз, перипапиллярная атрофия β зоны - 11 глаз, α зоны - 2 глаза, локальное и диффузное повреждение НРП - 11 глаз, полосчатые геморрагии - 4 глаза, сужение артерии сетчатки - 5 глаз, соотношение Э/Д=0,7-0,8.

Состояние диска зрительного нерва у 8 (14 глаз) пациентов, исследованных на компьютерном периметре Medmont studio выявило умеренную деколорацию - 10 глаз, серый диск - 4; подозрительную экскавацию - 8, глаукомную экскавацию - 6; перипапиллярную атрофию β зоны - 13 глаз, α зоны - 1; локальное повреждение НРП - 13 глаз, диффузное - 1; полосчатые геморрагии - 4 глаза; сужение артерий сетчатки - 4 глаза; соотношение Э/Д=0,5-0,6 - 8 глаз, Э/Д=0,7-0,8 - 6 глаз.

В результате проведенных исследований следует заключить, что милдронат улучшает зрительные функции больных глаукомой с нормальным давлением, в частности, показатели светочувствительности сетчатки по данным статической периметрии.

По объективным данным, кроме улучшения показа-

телей компьютерной периметрии, отмечено улучшение общего состояния.

Лечение милдронатом по сравнению с другими дорогостоящими препаратами, которые направлены на улучшение и стабилизацию глаукомных процессов, более доступно для большинства больных. Мы рекомендуем применять милдронат в офтальмологии при первичной открыто угольной глаукоме с нормализованным внутриглазным давлением и при глаукоме с нормальным давлением.

ЛИТЕРАТУРА

1. ი. ბერაძე, მ. გოლოვანოვა. დაბალწნევიანი გლაუკომა, ადრეული დიაგნოსტიკა და დიაგნოსტიკური მეთოდები // საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე. - ბიოლოგიის სერია. - 2005. - 4. - 31. - გვ. 467-473.
2. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. - М.: "Медицина". - 2001.
3. Голубев С.Ю., Куроедов А.В. Длительный прием бета-адреноблокаторов при глаукоме - выбор и стоимость лечения осложнений // Глаукома. - 2002. - N1. - С. 38-42.
4. Нестеров А.П., Алабьева Ж.Ю. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение // Глаукома. - 2005. - N3. - С. 66-74.
5. Iester M., Mermound A., Schnyder C. Frequency Doubling Technique in subjects with ocular hypertension and glaucoma. Correlation with Octopus Perimeter Indices // Ophthalmology. - 2001. - N107. - P. 228-294.
6. Terminology and Guidelines for Glaucoma. - 1st edition. - European Glaucoma Society. - 2003.
7. Medicine - Glaucoma, Low Tension. //In: Ahmed I.K. - Medicine. com. Inc. - 2004.
8. Fournier A. V., Damji K. F., Epstein D.L., Pollock S. C. Disc excavation in dominant optic atrophy: differentiation from normal glaucoma // Ophthalmology. - 2001. - vol. 108. - N9. - P. 1595-1602.
9. Skarda I., Dzerve V., Klincare D., Vitols A., Kalnins U., Dinne I., Kalvins I. Influence of long-term Mildronate treatment on quality of life and hemodynamic parameters of congestive heart failure patients // J. Heart Failure. - 1997. - vol. 4. - N1: Abstr. 5th World Congress of Heart Failure, Washington, USA, 1997. - P. 53.
10. Vetra A., Seferi M., Skarda I., Matveja L., Kalvins I. Combined treatment of neurologic patients: enchancement of early rehabilitation results due to inclusion of mildronate // Proc. Latvian Acad. Sci., Sect. B. - 2001. - vol. 55. - N2-3. - P. 80-85.

SUMMARY

NEUROPROTECTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH NORMAL TENSION GLAUCOMA

Golovachova M.

Department of Eye Diseases, Georgian State Medical Academy; Eye Clinic "Mzera" and Eye Clinic "Optimed", Tbilisi, Georgia

We used antiischemic cardiovascular preparation mildronat as neuroprotective and cytoprotective therapy to treat and prevent glaucomatous optic neuropathy. Prescription of mildronat was given to 35 patients.

From 35 patients 20 were women and 15 men, at the age 40-75, visual acuity 0.1-1.0, Pt=18-24, treatment course 2,5-3 months. Before and after treatment patients were observed with routine methods (visometry, tonometry, determining visual field on goldman spherometer) and besides that on automated static perimetry Humphrey (30-2; 24-2; Armally) and Medmont studio (Glaucoma test; Full test). Also we used method of biomicrophthalmoscopy by positive lens +83 dptr on slit lamp and described optic nerve head with our scheme.

According to the subjective and objective data positive dynamics were signed in 34 patients (63 eyes), negative dynamics in 1 patient (2 eyes).

Glaucoma is medical and social problem in many countries. With the difference of expensive methods in prevention and treatment of glaucomatous optic neuropathy, using a mildronat as neuroprotective and cytoprotective drug is available for the majority of glaucoma patients. We recommend using mildronat in patients with primary open angle glaucoma with normalised intraocular pressure and in patients with normal tension glaucoma.

Key words: glaucomatous optic neuropathy, neuroprotection, normal pressure glaucoma, static perimetry, mildronat.

РЕЗЮМЕ

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ С НОРМАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

Головачева М.О.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра глазных болезней; Глазная клиника "Мзера"; Глазная клиника "Оптимеди"

Для лечения и профилактики глаукомной оптической нейропатии (ГОН) нами применен антиишемический кардиоваскулярный препарат милдронат, который обладает нейропротекторным и цитопротекторным действием. Милдронат был назначен 35-и больным с нормотензивной глаукомой.

Из 35 больных (65 глаз) 20 было женщин и 15 - мужчин, в возрасте от 40 до 75 лет. До и после лечения динамические наблюдения, кроме рутинных методов, проводились на автоматическом статическом периметре Humphrey (с программами 30-2; 24-2; Armally) и Medmont studio (с программами Glaucoma test; Full test).

По данным субъективных и объективных обследований положительная динамика наблюдалась у 34 больных (63 глаза), отрицательная - у одного (2 глаза).

В отличие от других дорогостоящих методов лечения и профилактики ГОН, применение милдроната, как нейропротектора и цитопротектора, доступно для большинства больных с глаукомой. Результаты наших исследований позволяют рекомендовать применение милдроната при первичной открытоугольной глаукоме с нормализованным внутриглазным давлением и при глаукоме с нормальным давлением.

Рецензент: д.м.н., проф. И.Н. Берадзе

Научная публикация

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ И БАРАБАННОЙ ПОЛОСТИ У ДЛИТЕЛЬНО ИНТУБИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Джапаридзе К.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра уxo-горла-носа

Известно, что носовое дыхание имеет большое значение для нормального функционирования околоносовых пазух и барабанной полости.

Для нормального функционирования этих анатомических структур необходимо присутствие в них нормального атмосферного давления, что в первую очередь

регулируется функцией естественных протоков носовых пазух и евстахиевой трубы, обеспечивая нормальную аэрацию и дренаж. Этот процесс осуществляется естественными протоками евстахиевой трубы и дополнительных пазух [6].

Улучшению дренажа способствует отсасывающее воздействие вдыхаемого воздуха. Ворсинчатый аппарат мерцающего эпителия пазух вместе со слизистой оболочкой создают мукоцилиарную транспортную систему [9].

Активное движение ворсинок мерцающего эпителия обеспечивает переход слизистой вместе со слизившим эпителием, а также участвует в выделении слизи с микроорганизмами со дна пазухи к носу естественным ходом [1].

Из пазух за сутки выделяется почти 500 мл секрета. Согласно данным экспериментальных наблюдений [6] функция мукоцилиарной транспортной системы зависит от условий аэрации.

Закупорка естественных протоков и уменьшение количества кислорода вызывают отрицательное давление в пазухах, усиливается проницаемость стенок кровеносных сосудов и начинается трансудация [6]. Наряду с этим, при уменьшении давления в барабанной полости по сравнению с наружным слуховым каналом, раздражается проходящая в нем барабанная струна, усиливается секреция слюнных желез и вслед за этим возникает глотательный акт, что способствует открытию просвета слуховой трубы, воздух проникает в барабанную полость и восстанавливается атмосферное равновесие воздуха с обеих сторон барабанной перегородки [9]. При нарушении аэрации, проникновение воздуха в барабанную полость прекращается, находящийся в нем воздух всасывается и в барабанной полости давление становится отрицательным. Атмосферный воздух, находящийся в наружном слуховом канале, давит на барабанную перепонку и вызывает его внутренний изгиб. Кроме того, при падении давления в барабанной полости расширяются кровеносные сосуды, также как в дополнительных пазухах, повышается проницаемость их стенок и выделяется трансудат [3]. Известно, что трансудат является отличной средой для размножения бактерий и развития гнойно-воспалительных процессов.

При усугублении изгиба барабанной перепонки и скоплении жидкости в барабанной полости, повышается сопротивляемость распространения звуковых волн, вследствие чего в барабанной полости развивается адгезивный процесс с резким понижением слуха [4].

При интубации отсутствует носовая вентиляция. Длительная интубация, которая чаще встречается у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, нарушает поступление потока воздуха в дополнитель-

ные пазухи носа [5] и барабанной полости, что препятствует процессу аэрации и дренажа в данных структурах [7], способствуя развитию патологических изменений в дополнительных пазухах носа и барабанной полости.

Как известно, при нарушении поступления естественных потоков воздуха в дополнительные пазухи носа и заболеваниях евстахиевой трубы, в пазухах и в барабанной полости развиваются патологические изменения.

Целью нашего исследования явилось определение состояния дополнительных пазух носа и барабанной полости у длительноинтубированных больных.

Материал и методы. У 67 интубированных больных изучали действие длительного назо- и оротрахеального зондирования дополнительных пазух носа и барабанной полости. 18-и пациентам интенсивной терапии провели ультразвуковое обследование пазух верхней челюсти. У 35-и больных обследовали функцию барабанной полости с помощью акустической импедансометрии [2]. 27-и больным провели бактериологическое изучение выделения из носа.

У длительноинтубированных больных с помощью компьютерной томографии изучали состояние дополнительных пазух носа.

Исследования проводили на первый, третий и пятый день интубации и повторяли раз в неделю.

Результаты и их обсуждение. К концу исследования у всех больных, кроме одного, отмечались изменения в верхнечелюстной пазухе носа. Уже на пятый день интубации изменения появились в гайморовой пазухе, а патология этмоидной пазухи выявлена на 2-3-й дни, в основном, у нейрохирургических больных, которым провели компьютерную томографию. В этом отделении нами наблюдались 27 больных. У всех отмечалось затмение пазух. В этих случаях редко применяли метод назотрахеальной интубации и поэтому нам не удалось сравнить действие назо- и оротрахеального зондирования на образование синусита. Всем больным был поставлен назогастральный зонд. Наблюдение выявило, что на стороне, на которой вставлен зонд, патология пазухи выявлялась более отчетливо, так как давление зонда на слизистую носа вызывает раздражение, отек и в последующем ее мацерацию, повышая вероятность развития патологического процесса.

Исследование барабанной полости проведено 35-и больным на первый, второй и четвертый дни интубации. Уже на вторые сутки был выявлен двухсторонний евстахиит, а на четвертые сутки в среднем ухе скопилось жидкость.

Назогастральный зонд вызывал явные изменения в барабанной полости. Наблюдение показало, что на стороне, где был установлен зонд, появлялся экссудат раньше и в большем количестве.

Исследование проводили и после экстубации. Из 35-и больных у 8-и экссудат уменьшился и через неделю совершенно исчез. Остальным потребовалось консервативное лечение.

Результаты проведенного исследования выявили значение аэрации и дренажа среднего уха с помощью евстахиевой трубы для его нормального функционирования. Ввиду дисфункции евстахиевой трубы создается высокая опасность развития инфекции в среднем ухе. Поэтому, во избежание указанных осложнений, необходимо разработать метод превенции и санации для таких больных. В условиях длительной интубации, при санации полости носа, у больных отмечалось обильное выделение из носа, которое со временем из серозно – слизистой переходило в серозно-гнойный.

Следует также отметить, что, независимо от диагноза, при поступлении в интенсивную терапию и отделение реанимации у больных на четвертый – пятый дни после интубации отмечались субфебрильные или фебрильные температурные реакции.

У 22-х больных провели бактериологическое исследование выделения из носа. У 10 больных высеялась *Pseudomonas aeruginosa*, у 8 - *Escherichia coli* с большим ростом, а у остальных 4-х - *Staphylococcus aureus*.

Наши исследования показали, что у длительноинтубированных больных отчетливо выявляется склонность к полисинуситам и евстахиитам, что может явиться причиной развития так называемой "безпричинной" лихорадки и даже хронического сепсиса [8]. Для избежания таких серьезных осложнений, нами предпринята попытка разработать улучшенный метод санации носовой полости.

По предложенной нами схеме целесообразно осуществлять санацию носовой полости ежедневно, хотя бы 1 раз, а при затымении в пазухах - 2 и более раза в сутки.

Замену назогастрального зонда желательнее проводить через день по очереди в каждом носовом проходе во избежание осложнений, места давления зондов, желательнее обрабатывать антисептическими растворами.

Своеобразного ухода требуют оротрахеальные и назо-трахеальные трубки.

Для создания отрицательного давления в носовой полости целесообразно применять ямик – катетер и исходя из этого - задействование мукоцилиарного транспорта.

ЛИТЕРАТУРА

1. თ. თხადევი ოტორინოლარინგოლოგიი. - თბ.: "განათლება". - 1995. - 410 გვ.
2. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология органов дыхания. - 1996. - N24-72. - С. 141-147.
3. Джафех Б.У., Старк Э. К. Секреты оториноларингологии. - 2001. - 624 с.
4. Тарасова Г.Д., Страчунский Л.С. Особенности микрофлоры носоглотки и функциональное состояние среднего уха у детей // Вестник оториноларингологии. - 2000. - N4.
5. Anand Shah Hon. The ear and sinusitis // Otolologist, Bombay Hospital & Medical Research Centre. - 1999. - N 99(3). - P. 4104
6. A.R.H. van Zanten, Dixon J.M., Nipshagen M.D., de Bree R. A. R.J. Girbes, and Polderman K.H. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients // Crit Care. - 2005. - N 9(5). - P. R583–R590.
7. Rovers M.M., Ingels K., Gert J., van der Wilt, Zielhuis G. A., den Broek P. Otitis media with effusion in infants: Is screening and treatment with ventilation tubes necessary? // CMAJ. - 2001. - vol. 16. - N 165(8). - P. 1055–1056.
8. Michelson A., Schuster B., Kamp H.D. Paranasal sinusitis associated with nasotracheal and orotracheal long-term intubation // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. - 1992. - N7. - P. 87-93.
9. O'Reilly M.J., Reddick E.J., Black W., Carter P.L. Sepsis from sinusitis in nasotracheally intubated patients. A diagnostic dilemma // Am. J. Surg. - 1984.
10. Kariya S., Okano M., Aoji K., Kosaka M., Chikumoto E., Hattori H., Yuen K., Nishioka S., Nishioka K., Nishizaki K. Role of macrophage migration inhibitory factor in otitis media with effusion in adults // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2003. - N 10(3). - P. 417–422.

SUMMARY

DYNAMICS OF PARANASAL SINUS AND TYMPANIC MEMBRANE CHANGES IN PROLONGELY INTUBATED PATIENTS

Japaridze K.

Department of oto-rhyno-laryngology, Tbilisi State Medical University

67 prolongely intubated patients from intensive care unit were under our observation.

Were performed ultrasound examination and CT scan of paranasal sinuses in prolongely intubated patients.

In the same patients it was performed the examination of tympanic cavity by acoustic impedansometry. Also was performed bacteriologic examination of nasal discharge in prolongely intubated patients.

Our investigations showed, that in prolongely intubated patients there is a high risk of development of polysinusitis and evstachitis, which can lead to so called fever of unknown origin and even to chronic sepsis.

According to the authors, sanitation of nasal cavity must be

performed every day at least 1 time, and if there is the shade – at least 2 times every day. To create the negative pressure, it is rational to use iamic - catheter and, through which activation of mucocilliary transport is performed.

Changing of nasogastral probe is rational after one day by turns in each nasal pass. It is rational to cleanse places of pressing of these probes with the antiseptic solutions.

Key words: paranasal sinus, intubated patients, ultrasound, CT.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ И БАРАБАННОЙ ПОЛОСТИ У ДЛИТЕЛЬНО ИНТУБИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Джапаридзе К.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра ухо-горла-носа

Под нашим наблюдением находились 67 длительноинтубированных больных интенсивной терапии и реанимационного отделения.

Проведено ультразвуковое обследование, компьютерная томография дополнительных пазух носа, исследование барабанной полости с помощью акустической импедансометрии и бактериологическое обследование выделений из носа.

Выявлена склонность к полисинуситам и евстахиитам, что впоследствии может явиться причиной так называемой "безпричинной" лихорадки и даже хронического сепсиса.

На основании результатов проведенного исследования рекомендуется проведение санации носовой полости ежедневно один раз, при затымении в пазухах - минимум 2 раза в сутки. Для создания отрицательного давления в носовой полости целесообразно применение ямик – катетера и исходя из этого - задействование мукоцилиарного транспорта.

Замену назогастрального зонда желательнее производить через день по очереди в каждом носовом проходе. Места давления зондов следует обрабатывать антисептическими растворами.

Рецензент: д.м.н., проф. Ш.В. Джапаридзе

Научная публикация

ХАРАКТЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Николеншвили Л.Р., Курашвили Р.Б., Вирсаладзе Д.К., Хачапуридзе Н.Г., Курашвили Л.Р.

Центр диабета, Тбилиси

При сахарном диабете (СД) на коже и ее придатках образуются разного рода изменения, среди которых некоторые прогнозируют осложнение диабета, другие - принимают непосредственное участие в их формировании. На сегодняшний день этим изменениям не уделяется должного внимания, хотя их превенция позволит избежать многих серьезных проблем, связанных с осложнениями диабета, в первую очередь, с диабетической ступней. Вышеизложенное ставит перед необходимостью своевременно учитывать все изменения кожи и ее придатков

при СД, из них особое внимание уделяется сухости, наростам и мозолям (гиперкератозные участки), царапинам и трещинам. Следует заметить, что эти повреждения ассоциируются с диабетической нейропатией и ангиопатией, а при СД мозоль считается основным фактором развития диабетической язвы.

Причиной сухости кожи у больных диабетом является автономная нейропатия, которая вызвана, в основном, изменением симпатической иннервации жировых/по-

товых желез и артерио-венозных сплетений, нарушении микроциркуляции и уменьшением выделения пота/жира. Сухая кожа подвержена образованию трещин и царапин, что создает благоприятные условия, так называемые "врата", для входа бактерий. Таким образом, сухая кожа на ступне является одним из значимых факторов возникновения инфекции.

Согласно литературным данным сухая кожа встречается у большинства больных СД типа 1 и 2, царапины и трещины - соответственно у 33% и 29% больных [2]. Вероятность повреждения ступни особенно высока, если наряду с сухой кожей имеется и мозоль.

Мозоль может развиваться как по причине диабетической нейропатии, так и воздействия механической травмы (например, узкая обувь) [4]. Мозоль при СД типа 1 и 2 возникает соответственно у 46% и 64% пациентов [2].

Наличие мозоли главный риск-фактор возникновения язвы [4], особенно, если она возникла по вышеуказанной первой причине. Под мозолью на диабетической ступне часто встречается нейропатическая язва. Она, в основном, локализуется под опорными точками костей ступни и пятки. Классически повреждение бывает глубоким, и для него не характерна боль ввиду пониженной сенсорной чувствительности. Поэтому при выявлении гиперкератозной поверхности необходимо установить - не имеется ли под ней нейропатическая язва [1].

Большое внимание следует уделять обнаруженному на фоне диабета грибковому заболеванию придатка кожи - ногтей, в особенности на ноге, и любому изменению формы ногтя.

При диабете часто встречается утолщение ногтевой пленки, что зачастую вызвано дерматомикозом [1]. Для больных СД характерны желтые ногти с гладкой поверхностью, желтой или желтовато-зеленоватой окраской, тенденцией к утолщению и редко ониколизису. Они чаще обнаруживаются у 1/3 больных диабетом 1 и 2 типов. Они чаще обнаруживаются у больных СД II типа, точные данные процентного соотношения не существуют.

Любое, даже незначительное, изменение ногтя на фоне диабетической ступни, может стать реальной причиной инфицирования, поэтому большое значение придается профилактическому уходу за ногтями во избежание их повреждения и решения возникшей проблемы [3].

У больных сахарным диабетом на нижних конечностях развиваются такие повреждения кожи, которые отражают состояние в этой части кровеносных со-

судов и нервов. Описаны более-менее специфические повреждения кожи, некоторые из которых не нуждаются в лечении, однако их выявление имеет значение для оценки состояния кровеносных сосудов и нервов. К таким изменениям относятся пятна Мелина - небольшого размера (диаметром <10 мм), светло-коричневые, круговые повреждения, которые, в основном, образуются в области голени под воздействием легких травм ввиду измененной реакции ткани [6]. Пятна Мелина обнаруживаются у 33% больных обоими типами диабета; они встречаются вдвое чаще у мужчин, чем у женщин [5,7].

При диабете встречаются и такие повреждения кожи, как necrobiosis lipiodicorum (NLD), rubeosis plantarum и bullosis diabeticorum. По данным Borssen и его коллег, NLD встречается в 3%, в основном, у женщин среднего и молодого возраста с диабетом типа 1 [2,7]. Следует заметить, что NLD имеет тенденцию к изъязвлению. Его можно отнести к нейропатическому осложнению, так как при биопсии кожи выявляется урежение нервных волокон [4]. У 70% пациентов, имеющих некробиоз, выявлен сахарный диабет; связь между выявлением повреждений, распространением и контролем диабета не установлена [3].

Целью исследования явилось выявление характерных изменений кожи и ее придатков при сахарном диабете.

Материал и методы. Нами проанализированы данные объективных исследований 195-и больных СД типа 2, у которых обнаружены изменения на коже и ее придатках. Исследование проводилось в центре диабета Грузии в 2000-2004 гг.

На основании специфического исследования диабетической периферийной нейропатии (ДПН), больные распределены на следующие группы: стадия 0 – ДПН не выявлена – 74 пациента; стадия I - субклиническая ДПН - 33 пациента; стадия II - клиническая ДПН - 59 пациентов; стадия III – безболезненная - 8 пациентов; стадия IV - ДПН осложнения - 21 пациент.

Влажность кожи оценивали по объективным показателям: нормальная кожа – нормальная влажность; сухая кожа – пониженная влажность и легкая мацерация, и высохшая кожа - резко пониженная влажность с трещинами и царапинами.

Полученные данные обработаны программой биостатистики с использованием дисперсионного метода анализа.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований представлены в таблицах 1,2 и 3.

Таблица 1 Зависимость влажности кожи от тяжести диабетической нейропатии

Влажность кожи	Стадии диабетической нейропатии				
	0 - не отмечается	I	II	III	IV
	74	33	59	8	21
влажная n=77	48/62%	12/15,6%	17/22%	0/0%	0/0%
	64,9%	36,4%	28,8%	0%	0%
сухая n=81	18/22%	14/17%	32/39,5%	5/6%	12/15%
	24,3%	42,4%	54,2%	62,5%	57,1%
высохшая n=37	8/21,8%	7/18,9%	10/27,0%	3/8,1%	9/24,3%
	10,8%	21,2%	16,9%	37,5%	42,9%

Как следует из таблицы, с прогрессированием диабетической нейропатии кожа ступни становится более сухой; риск высыхания кожи диабетическая нейропатия увеличивает в 2-4 раза. По данным наших исследований из 21-го пациента IV группы нейропатическая язва в анамнезе выявлена у 7 (33,3%),

из них 3-м произведена нижняя ампутация; под мозолью нейропатическая язва обнаружена у 2-х пациентов этой же группы; две мозоли обнаружены у 49-и из 195-и пациентов с диабетом типа 2, т.е. у 25%. Распределение пациентов с мозолью по группам приведено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов с мозолью по группам

мозоль	Стадии диабетической нейропатии				
	0 - не отмечается	I	II	III	IV
	74	33	59	8	21
n=49	8/10,8%	7/21,2%	10/16,9%	5/62,5%	19/90,49%

Как следует из таблицы, вероятность развития мозоли резко возрастает при наличии безболезненных и осложненных форм ДПН, что, несомненно, связано в этой группе с высокой сухостью и деформированностью ступни, а так-

же значимым снижением/потерей чувствительности.

По данным наших исследований онихомикоз выявлен в 56 случаях (28,7%) (таблица 3).

Таблица 3. Данные о пациентах с онихомикозом по группам

онихомикоз	Стадии диабетической нейропатии				
	0 - не отмечается	I	II	III	IV
	74	33	59	8	21
n=56	16/21,6%	7/21,2%	18/30,5%	3/37,5%	12/57,1%

Как следует из таблицы, возрастание случаев онихомикоза взаимосвязано с повышением степени нейропатического повреждения ступни. По нашим данным дерматомироз выявился у 10 (5,1%) пациентов; распространение желтых ногтей в нашем исследовании очень высокое и составило 77 (39,4%) случаев; пятна Мелина обнаружили у 49 (25%) пациентов, среди них 30 мужчин. У больных, включенных в наше исследование, некробиоз не отмечен, выявлены rubeosis plantarum - 2 случая и bullosis diabeticorum - 3 случая.

снижение функции ступни. Избежать этих осложнений возможно в случаях проведения ранней профилактики, соответствующего лечения и обучения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ashton R., Leppard B. Differential Diagnosis in Dermatology. - First Edition. - Oxford: Radcliffe Medical Press - 1991. - P. 231; 290- 293.
2. Borssen B., Bergenheim T., Lithner F. The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15- 50 years // Diabetic Med. - 1990. - N7. - P. 438-44.
3. Clarke A. The pathology of the non-ulcerative foot // Diabetes Voice. - 1995. - N50. - P. 22-24.
4. International Consensus on the Diabetic Foot: by the International Working Group on the Diabetic Foot Amsterdam. - 1999. - P. 27-28.
5. Lithner F. Purpura, pigmentation, and yellow nails of the lower extremities in diabetics // Acta Med Scand. - 1976. - N199. - P. 203-8.

На коже и ее придатках из-за нейро/ангиопатии или без нее возникшие изменения разнообразны и имеют неоднородную клиническую нагрузку, особенно при диабетической ступне. На сегодняшний день основное внимание уделяется язве ступни, которая является причиной ампутации. К вышеуказанным незначительным осложнениям не уделяется должного внимания, хотя их распространение достаточно высоко и может вызвать

6. Melin H. An atrophic circumscribed skin lesion in the lower extremities of diabetics // Acta Med Scand – 1964. -

Suppl. 423. – P. 1-75.

7. Ward J.D. Diabetic neuropathy. – 1997. - P. 19-20.

SUMMARY

CHARACTERISTIC CHANGES OF SKIN AND IT'S ACCESSORIES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Nikoleishvili L., Kurashvili R., Virsaladze D., Khachapuridze N., Kurashvili L.

Georgian Diabetes Center, Tbilisi, Georgia

The different changes are seen on skin and it's accessories in Diabetes Mellitus, some of which represent the prognostic indicator of complicated diabetes and some directly contribute in development of them. Numerous problems concerned with the diabetic foot could be avoided due to early detection and treatment of these changes. The objective data on foot examination of 195 patient with Type 2 Diabetes Mellitus were analyzed considering the grade of severity of Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN). It was revealed that the skin humidity is dependent on DPN, particularly, the DPN 2-4 times raises the dryness of the skin on the foot; the risk of callus development is significantly high in case of painless and complicated DPN, accordingly, the possibility of neuropathy ulcer is also high in this group. The

high incidence of onychomycosis and Yellow nails syndrome was noted, accordingly in 28,7% and 39,4% of cases; the Melin's shin spots were found in fourth of the patients, mainly in men; a few cases of rubeosis plantarum and bulbosis diabeticorum were revealed; the cases of necrobiosis were not noted. Thus, the prevalence of the characteristic changes of skin and it's accessories in Type 2 Diabetes Mellitus is sufficiently high and it depends on the severity of DPN, using early detection of them may avoid many problems related to diabetic foot and its complications.

Key words: Type 2 diabetes, skin lesions, dry feet, callosities, neuropathic ulcer.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Николеншвили Л.Р., Курашвили Р.Б., Вирсаладзе Д.К., Хачапуридзе Н.Г., Курашвили Л.Р.

Центр диабета, Тбилиси

При сахарном диабете (СД) на коже и ее придатках образуются разного рода изменения, среди которых некоторые прогнозируют осложнение диабета, а другие принимают непосредственное участие в их формировании. На сегодняшний день этим изменениям не уделяется должного внимания, хотя превенция этих изменений позволит избежать многих серьезных проблем, связанных с осложнениями диабета, в первую очередь, с диабетической ступней.

Нами проанализированы данные объективных исследований 195 больных СД типа 2, у которых обнаружены изменения на коже и ее придатках. Было установлено, что диабетическая нейропатия увеличивает риск высыхания кожи в 2-4 раза. По данным наших исследований из 21-го пациента IV группы нейропатическая язва в анамнезе выявлена у 7 (33,3%), из них 3-м произведена нижняя ампу-

тация; под мозолью нейропатическая язва обнаружилась у 2-х пациентов этой же группы, вероятность развития мозоли резко возрастает при наличии безболезненных и осложненных форм ДПН, что, несомненно, связано в этой группе с высокой сухостью и деформированностью ступни, а также значимым снижением/потерей чувствительности, онихомикоз выявлен в 56 (28,7%) случаях, а дерматомикоз – в 10 (5,1%) случаях. Распространение желтых ногтей в нашем исследовании очень высокое и составило 77 (39,4%) случаев; пятна Мелина обнаружили у 49 (25%) пациентов, среди них 30 мужчин. У больных, включенных в наше исследование, некробиоз не отмечен, выявлены rubeosis plantarum - 2 случая и bullosis diabeticorum - 3 случая.

Рецензент: д.м.н., проф. А.Г. Кистаури

COLOUR DUPLEX SONOGRAPHY STUDY OF HIGHLY QUALIFIED WRESTLER AND FOOTBALL PLAYERS UPPER AND LOWER EXTREMITY ARTERIES

Sophromadze Z.

Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine Tbilisi State Medical University

It is recognised that, due to muscle exercise physiologic organ systems of systematically trained sportsmen are affected by certain type of morphologic and functional changes, leading to some characteristic physiologic parameter changes demonstrated by clinical examinations [1,3,9,10].

Reaching high sport results is main problem in the field of modern sport. It is based on sportsman's appropriate health condition to meet high intensity and amount of training and competition load [2,4,7,8].

The aim was to study upper and lower extremity artery functional condition during rest and physical exercise among highly qualified wrestlers and football players.

Material and methods. Highly qualified sportsmen wrestlers (30 individuals) and football players (25 individuals) were studied. Age range was 18-25 years. Among target subjects Olympic, world and Europe champions were included.

Colour duplex sonography was performed by apparatus Acuson 128 x P/10, transducers - 7,5 MHz lineal. Upper and lower extremity arteries simultaneous visual examination was performed in B-regime with blood stream colour cartogram and blood stream spectral analysis.

Impulsive ultrasound regime was performed for scanning. Ultrasound frequency was controlled in accordance with scanned area and its depth.

Examinations were performed by 5-10 MHz frequency panels. These multifrequent panels are able to change automatically scanning frequency according to target vessel location depth. Advantage of the approach is, its simultaneous availability of vessel wall visualization and blood stream colour cartography. Extremity arteries ultrasound study sensibility ranges between 50-81 per cent.

Three regimes were available in colour duplex study: B-regime, colour Doppler regime, spectral Doppler regime.

Correct evaluation of the obtained ultrasound data was available by complex analysis of the hereinabove listed three regimes [2,5,6].

Precise ultrasound visualization in B-regime was achieved by double plane scanning (longitude, latitude). Vessel

structure, wall thickness and intravascular changes, evaluation was performed by ultrasound radial perpendicular cut onto vascular axle.

Blood stream distribution inside the vessel in real time was estimated by colour cartogram in colour Doppler carting. Better image was obtained by decreasing vessel longitude axle and ultrasound radial direction angle <90%.

Intravascular blood circulation evaluation was performed by spectral Doppler regime.

Following parameters were examined: 1. blood stream peak systolic flow; 2. blood stream end diastolic flow. According to the data intravascular blood stream flow during heart certain cycle identification was available.

Colour duplex sonography was performed at rest (either horizontal or sitting position) and after physical exercise: 3 min running (180 step/min for 2,45 min, finishing run for remained 15 sec.). Vessels easily restore initial condition after single exercise, for the reason upper and lower extremity arteries were studied on different days each with preliminary 3 min. 4-5 fold exercise.

Results and their discussion. Colour duplex sonography study revealed no pathologic changes at rest among wrestlers and football players without obvious difference (table).

Homogeneous vascular lumen was found in football players and wrestlers lower extremity arteries during B-regime investigation; flow even colour and clear arterial vessel wall circuit during colour cartogram regime. Free lower extremity artery lumen, magisterial type, tri-phase, symmetric flow. Bilateral functional exercise showed positive peripheral resistance.

In upper extremity arteries: magisterial type, tri-phase, symmetric flow was observed. Subclavicular artery compressive test gave negative results while, functional tests on radial and ulnar arteries showed positive results.

Wrestler and football player upper and lower extremity artery colour duplex sonography study revealed significant results: wrestler upper extremity artery lumen diameter and blood stream flow is 1 fold increased to compare to those in football players. However, these parameters restoration to the initial levels took the equal time in wrestlers and football players.

Table. Lower extremity artery duplex sonography before (Pre) and after (Post) exercise among highly qualified sportsmen

	Football players				Wrestlers			
	PSV/EDV cm/sec,		Ratio/RI D mm		PSV/EDV cm/sec,		Ratio/RI D mm	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
CFA	98/41	152/48	1,31	1,11	89/28	118/32	1,58	1,52
DFA	99/32	132/57	1,51	1,21	78/24	92/28	1,42	1,33
SFA	111/54	138/44	1,52	1,25	106/31	120/58	1,48	1,40
PoPA	72/28	88/32	1,44	1,16	62/27	78/32	1,39	1,25
PTA	58/17	125/36	1,30	0,98	54/16	114/18	1,45	1,42
ATA	95/11	186/35	1,38	1,11	91/35	97/28	1,36	1,28
DPA	53/20	95/28	1,25	1,05	44/11	54/15	1,25	0,92

PSV – peak systolic flow; EDV – end diastolic flow; Ratio – stenosis flow to pre-stenosis flow ratio; RI – resistance index, defining peripheral resistanc; CFA – common femoral artery; DFA – deep femoral artery; SFA – superficial femoral artery; PoPA – popliteal artery; PTA – posterior tibial artery; ATA – anterior tibial artery; DPA – dorsal medial artery

Study also demonstrates lower extremity middle calibre artery lumen diameter 1,5 fold increase after exercise in football players than in wrestlers.

Lower extremity artery luminal diameter and blood stream flow in footballers restored the initial levels 40 seconds earlier than the same in wrestlers.

Although in some cases lower extremity artery peripheral resistance after exercise was decreased below 1, neither did refer to any pathology.

Thus, upper and lower extremity arteries differently react on physical exercise among sportsmen of different kinds, e.g. footballer lower extremity artery diameter and blood flow reach high levels more than in wrestlers, while, the same parameters in upper extremities arteries do so in wrestles, rather than in football players.

REFERENCES

1. Агаджанова Л.П. Ультразвуковая диагностика заболеваний артерий нижних конечностей. // В кн.: Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. – М.: Видар. – 1998. – С. 355-399.
2. Агаджанова Л.П. Ультразвуковая доплерография в диагностике заболеваний сосудов нижних конечностей // Клини. медицина и патофизиология. - 1997. - N1. - С. 72-79.
3. Асеева И.А. и др. Современная ультразвуковая диагностика тромбозов глубоких вен нижних конечностей. - Клиническая физиология. - М.: 1998. - С. 112-120.
4. Кунцевич Г.И. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной и сосудистой хирургии. – Минск: “Кавалер Паблишерс” ИООО. – 1999. – С. 179-188.
5. Митькова М.М. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар. – 1997. – С. 185-220.
6. Kanters S.D., Algra A. et al. K reproducibility of in vivo carotid intima – media thickness measurements: a review // Stroke. - 1997. - v.28. - N3. - P. 665-671.
7. Kunz K.M., Polak s. F. et al. Duplex ultrasound criteria for

the identification of carotid stenosis should be laboratory specific // Stroke. – 1997. - v.28. - N3. - P. 597-602.

8. Mutchell S.H. Cardiovascular control during exercise: central and reflex neural mechanisms // Am. S. Cardiol. – 1999. - N55. – P. 34D-41D.

9. Strandness D.E. et al. Pemodynamics for surgeons. - N.Y.: Grune and Stratton. - 1998. - P. 37-75.

10. Zhanh Z., Marois Y. et al. Vascugraft polyurethane arterial prosthesis as femoropopliteal and femoroperoneal bypasses in humans: pathological, structural and chemical analysis of four excised grafts // S. Biomaterials. - 1997. - v.18. - N2. – P. 113-124.

SUMMARY

COLOUR DUPLEX SONOGRAPHY STUDY OF HIGHLY QUALIFIED WRESTLER AND FOOTBALL PLAYERS UPPER AND LOWER EXTREMITY ARTERIES

Sophromadze Z.

Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine Tbilisi State Medical University

Reaching high results in sports is main problem in the field of modern sport. It is based on sportsman’s appropriate health condition to meet high intensity and amount of training and competition load.

Highly qualified sportsmen wrestlers (30 individuals) and football players (25 individuals) were studied. Age range was 18-25 years.

The aim was to study upper and lower extremity artery functional condition during rest and physical exercise among highly qualified wrestlers and footballers.

Colour duplex sonography was performed by apparatus Acuson 128 x P/10, transducers -7.5 MHz lineal.

Upper and lower extremity arteries simultaneous visual examination was performed in B-regime with blood stream colour cartogram and blood stream spectral analysis.

Upper and lower extremity artery colour duplex sonography study revealed that wrestlers' upper extremity artery lumen diameter and blood stream flow was 1 fold increased.

Study also demonstrates lower extremity middle calibre artery lumen diameter 1.5 fold increase after exercise in football players than in wrestlers.

Thus, upper and lower extremity arteries differently react on physical exercise among sportsmen of different kinds, e.g. footballer lower extremity artery diameter and blood flow reach high levels more than in wrestlers, while, the same parameters in upper extremities arteries do so in wrestles, rather than in footballers.

Key words: sportsman, duplex sonography, artery, colour sonography.

РЕЗЮМЕ

ЦВЕТНОЕ ДУПЛЕКСОНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АРТЕРИЙ НИЖНИХ И ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ БОРЦОВ И ФУТБОЛИСТОВ

Сопромадзе З.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра медицинской реабилитации и спортивной медицины

Основной задачей современного спорта является достижение высоких спортивных результатов, которые, естественно, требуют крепкого здоровья спортсменов, т.к. их организм должен выдерживать тренировочные нагрузки боль-

шой интенсивности и объема, а также соревновательные нагрузки.

Целью исследования явилось изучение функционального состояния артерий верхних и нижних конечностей в покое и во время физической нагрузки у высококвалифицированных спортсменов.

Нами наблюдались высококвалифицированные борцы (30) и футболисты (25) в возрасте 18-25 лет.

Спортсменам проводилась цветная дуплекссонография аппаратом Acuson 128 x P/10, трансдюсеры -7.5 МГц – линейные.

Одновременно производилась оценка данных исследования артерий верхних и нижних конечностей полученного изображения в режиме – В, цветной картограммы и спектрального анализа потока крови.

Анализ данных выявил, что во время физических нагрузок у борцов диаметр просвета артерий верхних и нижних конечностей и скорость потока крови возрастают в 1 раз по сравнению с футболистами.

У футболистов по сравнению с борцами диаметр просвета среднего калибра артерий во время физических нагрузок возрос в 1,5 раза.

Нами установлено, что у спортсменов разных видов спорта артерии верхних и нижних конечностей на физические нагрузки реагируют по-разному, что, очевидно, объясняется их соответствующей адаптацией.

Рецензент: д.м.н., проф. З.Г. Кахабришвили

Научная публикация

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТРИАДЫ (ГЛЮКОЗО-ИНСУЛИНО-КАЛИЕВАЯ СМЕСЬ, МИЛДРОНАТ, ПРЕДУКТАЛ MR) НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Сванидзе Т.Дж., Горгошидзе М.Л., Цинцадзе И.Н., Глonti Т.Г.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра кардиологии

Инфаркт миокарда (ИМ) является одним из наиболее распространенных клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС) и одной из наиболее частых причин смертности в экономически развитых странах. В США ежегодно ИМ развивается примерно у 1 миллиона жителей, умирает около трети заболевших, причем около половины смертей приходится на первый час от начала заболевания [2].

В течение последних 30-40 лет в США и большинстве стран Западной Европы отмечается снижение смертности от ИБС, что обусловлено, прежде всего, активным воздействием на модифицируемые факторы риска; огромную роль сыграли также новые современные методы лечения [2].

Ишемия миокарда, прежде всего, это комплекс мета-

болических расстройств [8]. На клеточном уровне уменьшение доставки кислорода к миокарду влечет за собой быстрое истощение запасов энергии и невозможность пополнить их за счет окисления жирных кислот. Интенсифицируется анаэробный путь производства энергии; активация анаэробного гликолиза приводит к накоплению лактата и развитию ацидоза. В свою очередь, вследствие дефицита макроэргических фосфатов и внутриклеточного ацидоза, нарушаются механизмы ионного транспорта, ответственные за удаление ионов кальция из кардиомиоцитов. В условиях недостатка кислорода в клетках накапливаются активные неокисленные формы жирных кислот-ацилкарнитин и ацилкоэнзим А, вызывающие деструкцию клеточных мембран и блокирующие транспорт АТФ из митохондрий в цитозоль к ионным насосам. Возникновение структурных изменений и дефицита АТФ, вследствие чего клеточная мембрана утрачивает способность регулировать ионные потоки, делает ишемическое повреждение кардиомиоцитов необратимым: клетки миокарда утрачивают функциональную активность и погибают [7]. Исходя из этого, наиболее эффективным терапевтическим подходом, направленным на уменьшение степени повреждения кардиомиоцитов, является оптимизация сердечного метаболизма во время ишемии [9].

Целью данного исследования явилось определение влияния метаболической триады – высокопроцентной поляризирующей глюкозо-инсулино-калиевой смеси, милдроната, предуктала MR на функциональное состояние сердца при остром инфаркте миокарда.

Материал и методы. Под наблюдением находились 20 больных в возрасте от 37 до 75 лет в состоянии острого инфаркта миокарда: 4 женщины и 16 мужчин, из них с Q зубцом - 14, без Q зубца - 6 больных. В обследование не были включены больные с сахарным диабетом и тяжелой формой сердечной недостаточности (>IIc. Киллип). Выбор больных проводили рандомизированно. Метаболическая терапия проводилась по следующей

схеме: больным острым инфарктом при поступлении назначали поляризирующий раствор (25% 1000 мл глюкоза, 4% 144 мл KCL, 50 ед. инсулин (ГИК), 5 мл милдронат). Переливание проводили капельно в течение 24-х часов. После этого в течение семи дней продолжали введение милдроната интравенно, параллельно с базисным лечением перорально назначали предуктал MR по 1 таблетке 2 раза в день. В динамике определяли концентрации глюкозы и калия в крови. У больных контрольной группы (45 больных) проводилось традиционное лечение без метаболической терапии. У обеих групп сердечную функцию оценивали с помощью ЭКГ и эхокардиографии до и после лечения в течение одной недели. Обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Как известно, при остром инфаркте миокарда развиваются дисметаболические изменения, которые в первую очередь способствуют развитию различных аритмий. До лечения в основной группе, прогнозированно, серьезная аритмия отмечалась у 8 (40%) больных, прогнозированно индифферентная – 10 (50%). На фоне метаболической триады прогнозированно серьезная аритмия уменьшилась до 3 (15%), прогнозированно индифферентная также до 3 (15%).

У больных с тромболитическим лечением реперфузионной аритмии на фоне метаболокорректоров не отмечалось. В контрольной группе до лечения прогнозированно серьезная аритмия отмечалась у 12 (26,67%) больных, после лечения - у 7 (15,56%). До лечения прогнозированно индифферентная аритмия – у 8 (17,78%) и после лечения – у 3 (6,67%).

Мы изучали влияние метаболической триады на динамику S-T сегмента при остром инфаркте миокарда. Среднее время при нормализации смещения S-T сегмента в основной группе составило 5,4±1,8 дней, в контрольной группе - 7,3±1,2 дней, данные статистически достоверны (p<0,005) (диаграмма).

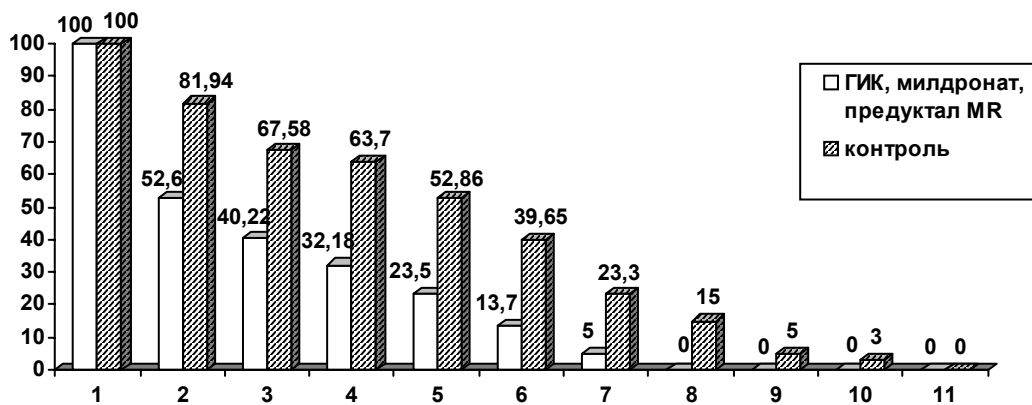


Диаграмма. Влияние метаболической триады на динамику S-T сегмента при остром инфаркте миокарда

Динамика эхокардиографических данных до и после лечения, в течение одной недели показала: в основной группе КДР - конечно-диастолический размер уменьшился на 3,2%, в контрольной группе - 0,9%. КСР (КСР - конечно-систолический размер) уменьшился на 3,7%, в контрольной группе - 1,4%, КДО - конечно-диастолический объем в основной группе снизился на 6,85%, в контрольной группе -

1,8%. КСО - конечно-систолический объем в основной группе снизился на 9,9%, в контрольной группе - 2,6%. УО - ударный объем в основной группе увеличился на 10%, в контрольной группе - 4,5%. ФВ - фракция выброса в основной группе значительно возросла - на 6,9%, в контрольной группе - 2,5%. Летальность в основной группе - 1, в контрольной - 5 (11,12%) (таблица).

Таблица. Динамика эхокардиографических данных до и после лечения, в течение одной недели

эхокардиографические данные	до лечения (n=65)		после лечения (n=65)			
	основная группа (n=20)	контрольная группа (n=45)	основная группа (n=20)	Δ%	контрольная группа (n=45)	Δ%
КДР (мм)	58,53±4,8	57,56±0,93	56,66±1,12 [-]	-3,2	57,04±0,96 [-]	-0,9
КСР (мм)	41,2±4,84	40,50±0,95	39,68±4,82 [-]	-3,7	39,93±1,04 [-]	-1,4
КДО (мл)	159,65±3,58	167,92±6,58	148,79±5,18 [-]	-6,85	164,9±7,11 [-]	-1,8
КСО (мл)	70,37±4,33	82,42±5,29	63,4±1,5 [-]	-9,9	80,28±5,38	-2,6
УО (мл)	70,72±11,32	75,96±2,61	77,79±11,69	+10	79,38±2,54	+4,5
ФВ (%)	52,8±5,84	48,46±1,16	56,44±5,96	+5,6	49,67±1,17	+2,5

Суть антиишемического действия метаболической триады состоит в том, что глюкозо-инсулино-калиевая смесь (ГИК) уменьшает концентрацию свободных жирных кислот в плазме крови, тормозит процесс окисления жирных кислот в миокарде и стимулирует окисление глюкозы и лактата в кардиомиоцитах [3]. Глюкоза усиливает анаэробный гликолиз, а инсулин - интенсивность поглощения глюкозы, что вызывает увеличение резерва гликолизного АТФ и при сосуществовании калия корригирует электролитный дисбаланс. Предуктал и милдронат контролируют скорость окисления жирных кислот в ишемизированном миокарде. Сходное цитопротекторное антиишемическое действие этих препаратов основано на переключении энергоснабжения миокарда с жирных кислот на аэробный гликолиз и ограничение ацидоза. Они воздействуют на различные участки цепи метаболизма жирных кислот. Предуктал тормозит окисление в митохондриях всех жирных кислот посредством прямой инактивации [5,6] и способствует восстановлению энергетического баланса кардиомиоцитов, уменьшению внутриклеточного ацидоза и снижению накопления свободных жирных кислот [1]. Милдронат ограничивает транспорт через мембраны митохондрий жирных кислот [4]. Вышеизложенное дает основание считать, что новым перспективным направлением в лекарственной терапии ИМ является воздействие на патологически измененный метаболизм клеток ишемизированного миокарда [1] и рекомендовать его использование для коррекции метаболических расстройств и профилактики осложнений острого инфаркта миокарда.

Метаболическая триада является действенным средством метаболической коррекции у больных острым инфарктом миокарда. Их использование в дополнение к традиционным средствам интенсивной терапии сопровождается улучшением клинического течения, снижением частоты осложнений и летальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тейлор Д. Дж. Основы кардиологии. - М.: 2004. - С. 1-27.
2. Окорочков А.Н. Ишемическая болезнь сердца, диагностика болезней внутренних органов. - М.: 2002. - С. 270-364.
3. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo-controlled trials // Circulation. - 1997. - N96., - P. 1132-1136.
4. Kirimoto T., Nobori N., Asaka Y. et al. Beneficial effect of MET-88, a g-butyracetate hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. - 1996. - N 331(2). - P. 63-178.
5. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated // Coron. Atery Dis. - 2001. - N12. - P. 6-11.
6. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia S. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. - 1998. - N82. - P. 898-901.
7. Marzili M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review // Current Medical Research and Opinion. - 2003. - N 19(7). - P. 661-672.
8. Opie L. The Heart: physiology, from cell to circulation. - Philadelphia. - Pa: Lippincott-Raven. - 1998.
9. Stanley W.C. Metabolic treatment of ischemic heart disease: the case for chronic stable angina. // Medicographia. - 2003. - vol. 25. - N4. - P. 328-333.

SUMMARY

EFFECTS OF METABOLIC TRIAD (25% POLARIZING SOLUTION, MILDRONAT, PREDUCTAL MR) IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Svanidze T., Gorgoshidze M., Tsintsadze I., Glonti T.

Department of Cardiology, State Medical Academy of Georgia

The aim of the work was to study the effect of metabolic triad with different mechanisms of acting – high-dose Glucose-Insulin-Potassium - 25% polarizing solution (25% glucose, 50 IU soluble insulin and 4% 144 ml KCL-GIK), mildronat, preductal MR on the functional condition of heart during the acute myocardial infarction. 20 patients from the main group and 20 from the control one have been under the study. Patients with diabetes and heavy forms of heart failure (killip class>2) were not included in the study. Evaluation of the functional condition of heart was based on ECG and echocardiography data received before and after the treatment. It was determined that the frequency of the rhythm disorder decreases in the conditions of metabolic triad as well as during the thrombolytic reperfusion. Average period of time for normalization of S-T segment elevation made up 5,4±1,8 days and 7,3±1,2 days in case of the control group. The received data make it relevant to include the complex metabolic triad for preventive purpose during the complications followed after the acute myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, metabolism, metabolic triad, ischemia.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТРИАДЫ (ГЛЮКОЗО-ИНСУЛИНО-КАЛИЕВАЯ СМЕСЬ, МИЛДРОНАТ, ПРЕДУКТАЛ MR) НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Сванидзе Т.Дж., Горгошидзе М.Л., Цинцадзе И.Н., Глonti Т.Г.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра кардиологии

Целью данного исследования явилось определение влияния метаболической триады – высокопроцентной поляризирующей смеси (25% глюкоза 1000 мл, 50 ед. инсулина, 4% 144 мл KCL), милдроната, предуктала MR на функциональное состояние сердца при остром инфаркте миокарда.

Обследованы 65 больных острым инфарктом миокарда, из них 20 больных основной и 45 контрольной групп. В обследование не были включены больные сахарным диабетом и тяжелой формой сердечной недостаточности (>Ic. Киллип). У обеих групп сердечную функцию оценивали с помощью ЭКГ и эхокардиографии до и после лечения в течение одной недели. Установлено, что, на фоне метаболической терапии, в остром периоде инфаркта миокарда, достоверно уменьшилась как прогнозируемо серьезная, так и прогнозируемо индифферентная аритмия, в том числе при тромболитической реперфузии.

Среднее время нормализации смещения S-T сегмента составило в основной группе - 5,4±1,8 дней в контрольной группе - 7,3±1,2 дней. Исходя из полученных данных, применение метаболической триады в остром периоде для профилактики осложнений острого инфаркта миокарда считается целесообразным.

Рецензент: д.м.н., проф. И.И. Мегреладзе

Научная публикация

НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПСИХОГЕННЫХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Гигинейшвили Д.А., Шакаришвили Р.Р.

Институт неврологии и нейрохирургии им. П.М. Сараджшвили, Тбилиси

Пароксизмальные расстройства поведения по своей природе могут быть разнообразными. Уже издавна известно, что припадки могут быть как эпилептического, так и неэпилептического (истерического) генеза. Неэпилептические пароксизмы (НЭП) определяются как внешне схожие с эпилептическими пароксизмальными поведенческими нарушениями, в основе которых не прослеживаются присутствующие эпилепсии базисные нейронные механизмы и ко-

торые, соответственно, не характеризуются электрофизиологическими коррелянтами изменения деятельности мозга, патогномичными для эпилепсии. Внимание нейропсихиатров к проблеме НЭП обусловлено схожестью клинических проявлений эпилептических и неэпилептических пароксизмов и трудностью их дифференциальной диагностики с одной стороны, а с другой - достаточно высоким индексом терапевтической эффективности патогенетичес-

ки адекватной терапии у больных с НЭП. Даже при надлежащем методологическом подходе и наличии адекватной диагностической техники, невролог или эпилептолог, после констатации "психогенного" характера наблюдаемого пароксизма у больного, прекращает свои исследования, не вникая в его патогенетическую суть, в результате чего подобные больные нередко лишаются адекватной медицинской помощи. Не подлежит сомнению, что для решения этой проблемы, в первую очередь, необходимо выявить конкретную патологию, маскирующуюся под эпилепсию, а вслед за тем направить терапевтические усилия на лечение этого расстройства.

НЭП традиционно подразделяются на две группы: психогенные припадки, в основе которых лежат психические расстройства и органические припадки, в реализации которых могут участвовать помимо неврологической (синкопе, ТИА, мигрень, расстройства сна, транзиторная глобальная амнезия) сердечно-сосудистая, эндокринная и др. патологии [7,8,10]. В соответствии с Международной классификацией психических и поведенческих расстройств [1], психогенные НЭП могут наблюдаться при следующих психических расстройствах: диссоциативных расстройствах (F44); соматоформных расстройствах (F45: соматизированное и ипохондрическое расстройство); паническом расстройстве (F41.0); посттравматическом стрессовом расстройстве (F43.1); синдроме деперсонализации-дереализации (F48.1); симулятивном расстройстве (F68.1); симуляции (F76.5); психогенном синкопе (F48.8) и психозах.

Эпидемиологические данные указывают, что у 21-25% больных, обратившихся в специализированный эпилептологический центр с жалобами на припадки, обнаруживаются НЭП [5,8]. Считается, что среди НЭП львиную долю занимают психогенные припадки, частота которых среди лиц, прошедших видео-электроэнцефалографическое (ЭЭГ) мониторирование в специализированных диагностических лабораториях, достигает даже 30-34% [3,11]. Заболеваемость психогенными НЭП в широкой популяции колеблется в пределах от 1,4 до 3,03 на 100 тысяч населения [14,15], а их распространенность, вычисленная непрямым методом, варьирует от 2 до 33 на 100 тысяч населения [2]. На актуальность проблемы указывает тот факт, что одна пятая больных с резистентной эпилепсией впоследствии обнаруживает НЭП [6]. Следует отметить, что трудность дифференциальной диагностики обусловлена еще и тем, что, согласно литературным данным, от 3.6% до 50% больных эпилепсией страдают также сопутствующими НЭП [7], частота которых по нашим данным нарастает по мере увеличения длительности заболевания.

Целью исследования явилось проверить эффективность и подтвердить целесообразность позитивной диагностики психогенных неэпилептических пароксизмов.

Материал и методы. Несмотря на активное внедрение видео-ЭЭГ мониторинга (телеметрии) как эффективного средства выявления НЭП, по мнению многих исследователей [4,9,12], не существует какого-либо абсолютного критерия, различающего эпилептические и неэпилептические пароксизмы, и диагноз последних остается клиническим. Наряду с неврологическим осмотром, рутинным и кассетным ЭЭГ мониторингом, психологическим тестированием и нейровизуальным исследованием нами проведено психиатрическое обследование больных. В этом случае верификация психогенных НЭП облегчается, так как диагноз ставится не только методом исключения (отсутствие позитивных клиничко-неврологических данных, свидетельствующих в пользу эпилептического процесса), но и основываясь на параллельном выявлении той психопатологии, которая способна клинически проявляться пароксизмами, схожими с эпилептическими (позитивная диагностика). Вышеуказанный подход был применен нами в тех случаях, когда возникали непреодолимые диагностические трудности. Исследуемую группу составили 6 последовательно стационарированных больных с припадками, диагностирование которых представляло определенные трудности. Возраст больных колебался в пределах от 14 до 45 лет, средний возраст - 23,5 лет, все больные женского пола. Из шести больных один обратился из-за неэффективности лечения противосудорожными средствами недавно возникших частых припадков, один был госпитализирован с подозрением на беттолепсию, остальные - с диагнозом хронической эпилепсии в состоянии постиктальной спутанности сознания на фоне серийного или статусного течения припадков. Наряду со стандартным обследованием больных (общий и неврологический осмотр, рутинное ЭЭГ), в четырех наблюдениях было проведено 24-х часовое амбулаторное ЭЭГ исследование (Oxford Medilog 9000).

Результаты и их обсуждение. У всех обследуемых больных нам удалось зафиксировать типичные для них припадки во время 24-часового ЭЭГ мониторинга. Наши сомнения по поводу характера демонстрируемых больными припадков базировались как на клинической феноменологии припадка, так и на отсутствии эпилептиформных изменений на ЭЭГ во время припадков при амбулаторном кассетном мониторинге. Психогенный характер пароксизмов во всех наблюдениях был подтвержден нейропсихиатрическим исследованием. У всех пациентов после тщательного исследования была выявлена психопатология: в четырех случаях была верифицирована та или иная форма диссоциативного расстройства, в одном случае был выявлен органический психосиндром на фоне эпилепсии и еще в одном определялась соматоформная вегетативная дисфункция. В половине случаев дополнительно обнаружилось сопутствующее истерическое расстройство личности (F60.4).

Из числа госпитализируемых только четверо принимали антиэпилептические препараты (АЭП), двоим из них после уточнения характера приступов противосудорожную терапию прекратили, поскольку диагноз эпилепсии был отвергнут, а в стольких же мы предполагаем возможность сочетания эпилептических и неэпилептических пароксизмов, так как анамнестические данные больных (возраст дебюта и семиология припадка, результаты прошлых рутинных ЭЭГ исследований) значительно повышают вероятность существования в прошлом эпилептических припадков. Существующее в литературе мнение [13], что НЭП чаще возникает у лиц, страдающих эпилепсией, полностью разделяется нами, поскольку очевидно, что существование эпилепсии является тем дезадаптационным фактором, который индуцирует у этих больных возникновение неэпилептических пароксизмов. Осознание отверженности подобными больными, подкрепляемое неадекватной социальной адаптацией, служит основой для возникновения вторичной выгоды в манифестации эпилептиподобных припадков. В результате, у этой категории больных НЭП становится мощным орудием воздействия как на окружающих (близких и знакомых), так и на медицинский персонал.

Результаты исследований показали соответствие наших предположений относительно характера пароксизмальных поведенческих нарушений отмеченных больных с выявленными психическими расстройствами, подтвердив положительную корреляцию негативных клинических и электрофизиологических результатов с той психопатологией, которая способна проявиться в виде НЭП. На основании всего вышесказанного нам представляется, что диагностическая тактика в отношении больного с пароксизмальными расстройствами сознания и поведения, особенно при их хроническом и безуспешном течении, не должна ограничиваться только методами исследования, традиционно принятыми в неврологии. Ее эффективность и надежность существенно возрастает, если осуществляется мультидисциплинарный подход, когда наряду с эпилептологом нейропсихиатр участвует в диагностике пароксизмальных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Международная классификация болезней МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. - Санкт-Петербург: Адис. - 1994.
2. Benbadis S.R., Hauser A.W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures // *Seizure*. - 2000. - N9(4). - P. 280-1.
3. Benbadis S.R., O'Neill E., Tatum W.O., Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center // *Epilepsia*. - 2004. - N 45(9). - P. 1150-3.
4. Cascino G.D. Clinical indications and diagnostic yield of video-electroencephalographic monitoring in patients with seizures and spells // *Mayo Clin Proc*. - 2002. - N77. - P. 1111-1120.
5. Devisky O., Sanchez-Villasecar F., Vazquez B., Kothari M., Alper K., Luciano D. Clinical profile of patients with epileptic seizures // *Neurology*. - 1996. - N46. - P. 1530-1533.
6. Gates J.R., Ramni V., Whalen S., Loewenson R. Ictal Characteristics of Pseudozseizures. *Arch Neurol*. - 1985. - N42. - P. 1183-1187.
7. Gates J.R., Rowan A.J. Non-Epileptic Seizures. - 2nd ed. - Butterworth-Heinemann. - Boston: 2000.
8. Gram L., Johannessen S.I., Osterman P.O., Sillanpää M. (eds.). Pseudo-Epileptic Seizures. - Wrightson Biomedical Publishing Ltd. - Petersfield: 1993.
9. Kuyk J., Leijten F., Meinardi H., Spinhoven P., van Dyck R. The diagnosis of psychogenic non-epileptic seizures: a review // *Seizure*. - 1997. - N6. - P. 243-253.
10. Luciano D.J. Nonepileptic Paroxysmal Disorders. // In: *Managing Epilepsy and Co-Existing Disorders* (eds. Ettinger AB, Devinsky O). - Butterworth-Heinemann. - Boston: 2002. - P. 3-35.
11. Martin R., Burneo J.G., Prasad A., Powell T., Faught E., Knowlton R., Mendez M., Kuzniecky R. Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG // *Neurology*. - 2003. - N 61(12). - P. 1791-2.
12. Reuber M., Elger C.E. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update // *Epilepsy Behav*. - 2003. - N 4(3). - P. 205-16.
13. Reuber M., Qurishi A., Bauer J., Helmstaedter C., Fernandez G., Widman G., Elger C.E. Are there physical risk factors for psychogenic non-epileptic seizures in patients with epilepsy? // *Seizure*. - 2003. - N 12(8). - P. 561-7.
14. Sigurdardottir K.R., Olafsson E. Incidence of Psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland // *Epilepsia*. - 1998. - N 39(7). - P. 749-752.
15. Szaflarski J.P., Ficker D.M., Cahill W.T., Privitera M.D. Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in Hamilton County, OH // *Neurology*. - 2000. - N55. - P. 1561-1563.

SUMMARY

NEUROPSYCHIATRIC ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF NONEPILEPTIC SEIZURES

Gigineishvili D., Shakarishvili R.

Sarajishvili Research Institute of Neurology and Neurosurgery, Tbilisi, Georgia

The outcome of nonepileptic seizures (NES) is usually poor. The early recognition suggests better prognosis. This study is undertaken to examine the value of neuropsychiatric method for making accurate diagnosis of the psychiatric disorder that underlies psychogenic NES. Multidisciplinary approach to clinical assessment of such patients with chronic or resistant course of seizure disorder was used. Out of 6 patients, who went through the neuropsychiatric evaluation, two were admitted with a diagnosis of status epilepticus, three - with acute episodes of repetitive seizures and one - with diagnoses of bettolepsy. The results demonstrated that in four cases seizures were the manifestation of dissociative disorder (F 44), in one - of somatic form autonomic dysfunction (F 45.3) and the last patient had delirium due to epilepsy. All of the four patients with the past history of epilepsy were treated with antiepileptic drugs (AED). In two cases diagnosis of epilepsy and AED therapy were withdrawn. In the remaining cases we supposed the coexistence of epilepsy and NES. Our data suggests that incorporating of neuropsychiatric methods into the diagnostic battery for people with suspected and/or intractable epilepsy help in distinguishing NES and epilepsy as well as in revealing the underlying psychic disorder, which leads to formulation specific treatment program.

Key words: psychogenic nonepileptic seizures, neuropsychiatric evaluation.

РЕЗЮМЕ

НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПСИХОГЕННЫХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Гигинейшвили Д.А., Шакаришвили Р.Р.

Институт неврологии и нейрохирургии им. П.М. Сараджидзе, Тбилиси

Касаясь проблематики неэпилептических припадков (НЭП) представляет интерес выявление не только природы пароксизмальных состояний, но и конкретного психического расстройства, скрывающегося за психогенными НЭП. Применен мультидисциплинарный подход при клиническом обследовании больных, которые обратились к нам по поводу хро-

нического или медикаментозно-резистентного характера своих приступов. Среди шести больных, прошедших нейропсихиатрическое обследование, двое поступили с диагнозом эпилептического статуса, трое - с серийным течением эпилептических приступов и один с диагнозом беттолепсии. Результаты показали, что у четырех больных припадки являются проявлением диссоциативного расстройства (F44), у одного - соматоформной вегетативной дисфункции (F45.3) а у одного выявлен делирий на фоне эпилепсии (F05). Все четверо больных с прошлой историей эпилепсии лечились антиэпилептическими препаратами (АЭП). В двух случаях диагноз эпилепсии был снят и прекращена терапия АЭП, в остальных двух - мы предполагаем сосуществование эпилепсии и НЭП. Включение нейропсихиатрических методов в список диагностических процедур способствует не только дифференциации эпилепсии и НЭП, но и выявлению конкретных психических расстройств, что ведет к формированию специфической программы терапии.

Рецензент: д.м.н., проф. А.З. Цискаридзе

Научная публикация

AN EXPERT SYSTEM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TALL STATURE SYNDROME

Paghava I., Tortladze G., Phagava H., Manjavidze N.

Department of Pediatrics, Tbilisi State Medical University

Tall stature syndrome is present in case of many pediatric disorders and bears a remarkable importance in terms of physical, emotional and social well-being of affected individuals; diagnostic approach to overgrowth and tall stature related disorders is of particular importance for clinical medicine [4,20]. Tall stature may be defined as height above the 97th percentile [3].

It is noteworthy, that some causes of overgrowth and tall stature syndrome are quite rare. This means that there are probably not enough medical professionals having an adequate hands-on experience in dealing with diagnostics of disorders manifested by tall stature. This gap may be filled by the usage of computerized tools created with the aim of simulating human reasoning; a number of computerized tools have been developed over the years [10]; the progress in the application of artificial intelligence, computer sciences and information processing techniques has resulted in the development of Medical Expert Systems, which can be defined as follows: a computer program that simulates the diagnostic reasoning of an experienced clinician in specific areas of medicine [1], using knowledge and inference procedures to solve problems which would other-

wise require the application of human expertise [7].

Due to such advantages as availability, consistency and comprehensiveness [9], expert systems may be particularly helpful by giving likely diagnoses based on the patient's data, particularly when patient's case is complex or rare or the person making the diagnosis is less experienced [9]; this makes expert systems fully applicable to the problem of differential diagnosis of tall stature syndrome.

Many expert systems have been already created for application in medicine [9,14,15,19], particularly in pediatrics [8]. There exist diagnostic Computer Databases [2,12,17] which have some information about tall stature related syndromes in their knowledge base along with data about plenty of other disorders, but to our knowledge there exist no specialized expert systems designed for differential diagnosis of disorders and syndromes manifested by tall stature.

To create a specialized expert system for differential diagnosis of diseases manifested by tall stature in childhood and adolescence.

Material and methods. An expert system consists of the following basic elements: the knowledge base, which is the very heart of any expert system and contains a representation of the human knowledge/experience; The Inference engine, employed during a consultation session to examine the status of the knowledge base, to handle its content and to determine the order in which inferences are made; The Working memory, which contains all the results of the inference process during the consultation session and at its conclusion; The Input/Output inter-

face, which enables the user to supply facts and data, and enables the system to ask questions or supply advice and explanations. The expert system is compiled by the knowledge engineer/s, who take/s use of expert knowledge and transform/s it into various elements of the system, particularly into the knowledge base [9,18] (fig.). In case of medical expert system at least one of the knowledge engineers has to be a doctor capable of interpreting medical information provided by expert sources on various medicine-related issues.

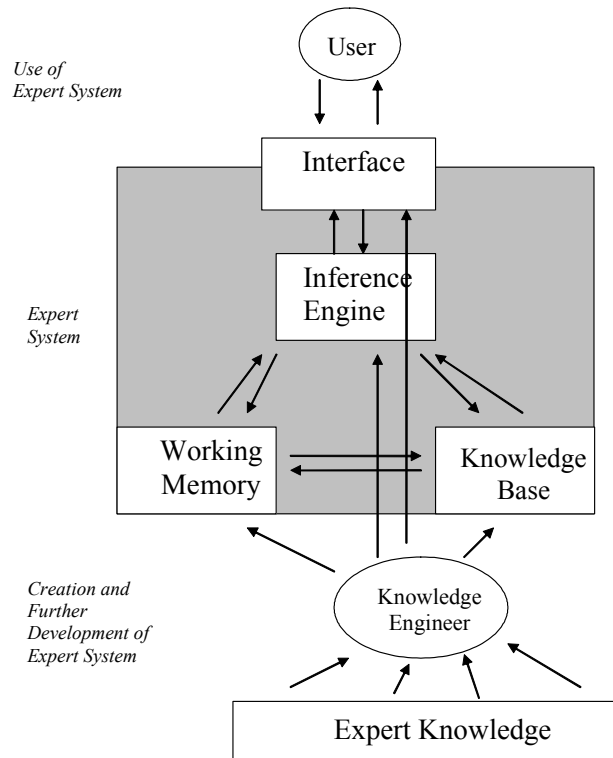


Fig. Creation and further development of expert system; expert system and its components; use of expert system

Knowledge base of our system is the Microsoft Excel sheet describing 91 disorders which may be manifested by tall stature and containing their diagnostic criteria grouped according to physical affiliation/location of clinical sign, i.e. nose, face in general, fingers, extremities in general, etc. or to organ system affiliation, i.e. muscles, skeletal system, etc.

Disorders were selected based on the information provided by two major computer databases, LDDDB [London Dysmorphology Database] and Orphanet; any syndrome or disease being manifested by tall stature was picked. Clinical signs, i.e. diagnostic criteria were developed according to 7 experts: manuals and textbooks, computer databases and online resources on pediatrics and rare diseases.

Linguistic terms expressing the frequency and/or probability of presence of the symptoms in case of various diseases were matched to numerical equivalents [11,13].

The data from different experts were summarized according to the experts' method [6].

The inference engine was based on the Bayes theorem which consists essentially of a formula shown below through which it is possible to combine the so-called prior probabilities with the unconditional probabilities in order to estimate the posterior probabilities that a certain event will occur [16]. The term "prior probability" includes all the probability factors found in circumstances similar to the one being considered, whereas "unconditional probabilities" are those applicable only to the particular case being observed. "Posterior probabilities" represent the probability that the considered event will occur.

$$P(H/E) = \frac{P(E/H) \times P(H)}{\sum_{i=1}^N P(E/H_i) \times P(H_i)}$$

where P(H/E) is a posterior probability of H hypothesis

given the occurrence of E evidence; $P(H)$ – prior probability of H hypothesis; $P(E/H)$ – probability of the E evidence taking place in the H hypothesis. In our case $P(H)$ were prior probabilities of 91 disorders/diseases which may be manifested by tall stature. $P(E/H)$ were probabilities of the different signs in case of these 91 diseases. N is the quantity of all the possible hypotheses and is equal to 91. Borland C++ Builder was used for creation of this program.

Results and their discussion. Our work resulted in creation of medical expert system for differential diagnosis of 91 disorders which may be manifested by tall stature along with other clinical signs; differential diagnosis is made on the basis of symptoms which are not equally common or distinctive to all these diseases.

The Input/Output interface is in Georgian language; we intend to translate it into English as well for the new version of the program. The interface is made up by a set of slides with questions accompanied by boxes beside. User is expected to check corresponding boxes. At the beginning the respondent is encountered with the question regarding the presence of tall stature. If the answer is no, he or she is advised to quit. After inputting the name, age, contact information and auxological data of the patient, one after another there appear windows containing questions regarding the presence/absence of various symptoms. The latter are grouped in a logical manner. All questions except for the starter ones are of “yes or no” type, and user is expected to check the box across the statement only if relevant.

After the data having been entered, program produces five diagnostic possibilities which are the most probable ones in the given case according to the expert system, which is ranking them in order of likelihood.

Expert system compilation is related to specific difficulties [5,9,19].

In our case, when creating an expert system for differential diagnosis of tall stature syndrome we had to overcome the following obstacles: the essence and the understanding of tall stature wasn't always clearly defined; terms used for describing clinical signs differed from each other; in some cases various experts labeled the same disorders with different titles; there were significant discrepancies in describing the disorder between various sources; total number of criteria for all tall stature syndromes was quite high, with only moderate percentage of overlap, i.e. very few syndromes were common to several disorders and not to just one.

Total amount of information available for various disorders manifested with tall stature syndrome differed significantly; Only a relatively minute number of the most com-

mon syndromes were more or less equally presented in all the sources we used.

It wasn't always clear how common for some disorder was the clinical sign which was present in the title of the syndrome.

The problems we encountered were probably predisposed by the nature of information presented in the expert sources we used and by the fact that the majority of disorders manifested with tall stature syndrome were quite rare and correspondingly less studied.

The above-mentioned should have affected the competence of our expert system; it would be possible to improve it by performing the following: enhancing the knowledge base, e.g. by adding to it the clinical signs which may be obtained by instrumental and laboratory investigation; trying to use other inference engines, or various combinations of them; developing a set of advices to be given to the user with regards to further actions necessary to either confirm or exclude any possible diagnosis; developing a set of guidelines for the user with regards to the management of any possible disorder; adding links to web-resources regarding the corresponding disorders.

The program has many advantages. It's unique, or at least we don't have any information about the analogue ones; and it's specially designed for syndromes and disorders manifested by tall stature along with other clinical signs.

Generally speaking, from a functional standpoint, the goal of an expert system is to provide expert advice in a specific domain to users without such expertise [18]. In our opinion our expert system is fully capable of fulfilling this task.

Conclusions: An expert system for differential diagnosis of tall stature syndrome in childhood and adolescence was created. The system is capable of differential diagnosis of 91 disorders manifested by tall stature by suggesting five the most probable diagnostic possibilities ranked in order of likelihood. Compilation related problems and ways of further improvement of the system were outlined.

REFERENCES

1. Athreya B.H., Cheh M.L. Computer-assisted diagnosis of pediatric rheumatic diseases // *Pediatrics*. – 1998. – N 102(4). – P. 48.
2. Guest S.S., Evans C.D., Winter R.M. The Online London Dysmorphology Database [comment] // *Genetics in Medicine*. – 1999. – N 1(5). – P. 207-12.
3. Illing S., Sprangler S. *Klinikleitfaden Pädiatric*. - 1993.
4. Iughetti L., Bergomi A., Bernasconi S. Diagnostic approach and therapy of overgrowth and tall stature in childhood // *Minerva Pediatr*. – 2003. – N 55(6). – P. 563-82.
5. Juhola M et al. An essay on power of expert systems

- versus human expertise // Medical Informatics. – 1995. – N 20(2). – P. 133-8.
6. Kaufmann A. Theory of expertons and fuzzy logic // Fuzzy Sets & Systems. – 1988. - N28. – P. 295-304.
 7. Madsen E.M., Kaminski M.S., Yolton R.L. Automated decision making: the role of expert computer systems in the future of optometry // J. Am. Optom. Assoc. – 1993. – N 64(7). – P. 479-89.
 8. Manjavidze M., Paghava I. Expert systems in pediatrics // Saqartvelos Samedicino Moambe. – 2005. - Supplement 1-2. – P. 58-65 [Georg].
 9. Metaxiotis K.S., Samouilidis J.E. Expert systems in medicine: academic exercise or practical tool? // Journal of Medical Engineering & Technology. – 2000. – N 24(2). – P. 68-72.
 10. Ohayon M.M., Guilleminault C., Zulley J. et al. Validation of the sleep-EVAL system against clinical assessments of sleep disorders and polysomnographic data // Sleep. – 1999. – N 22(7). - P. 925-930.
 11. Paghava I., Luarsabishvili V., Phagava H. Attempt to Find the Numerical Equivalents for Qualitative Terms Used in Medicine // Scientific Conference “Experimental and Theoretical Biology issues”. – 2000. – P. 29-30.
 12. Pelz J., Arendt V., Kunze J. Computer assisted diagnosis of malformation syndromes: an evaluation of three databases (LDDDB, POSSUM, and SYNDROC) // American Journal of Medical Genetics. – 1996. – vol. 3. – N 63(1). – P. 257-67.
 13. Phagava H.K. Numerical estimates of probability expressions to be used in medical expert programs // Georgian Medical News. – 2002. – N 2(83). – P. 130-134.
 14. Phagava H.K., Loladze M.A., Tortladze G.D., Natriashvili G.J. Validation of the expert system for differential diagnosis of hereditary neuromuscular diseases in children // Georgian Medical News. – 2002. – N 6(87). – P. 55-57.
 15. Phagava H.K., Tortladze G.D., Loladze M.A., Natriashvili G.J. Expert system for differential diagnosis of hereditary neuromuscular diseases in children // Georgian Medical News. - 2002 – N 5(86). – P. 77-80.
 16. Scandellari C. The Bayesian approach to evaluation of diagnostic data // Ann 1st Super Sanita. – 1991. – N 27(3). – P. 385-394.
 17. Schorderet D., Aebischer P. SYNDROC: microcomputer based differential diagnosis of malformation patterns // Archives of Disease in Childhood. – 1985. – N 60(3). – P. 248-51.
 18. Semmel R.D. Expert systems: a classical introduction // Journal of Clinical Engineering. – 1988. – N 13(3). – P. 185-194.
 19. Torasso P. Knowledge base expert systems for medical diagnosis // Statistics in Medicine. – 1985. - N4. – P. 317-325.
 20. Zachmann M. Diagnosis of treatable types of short and tall stature // Postgrad. Med. J. – 1978. - N54. - Suppl 1. – P. 121-32.

SUMMARY

AN EXPERT SYSTEM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TALL STATURE SYNDROME

Paghava I., Tortladze G., Phagava H., Manjavidze N.

Department of Pediatrics, Tbilisi State Medical University

There was created medical expert system for differential diagnosis of disorders and diseases manifested by tall stature. They

were selected based on the information provided by two major computer databases, LDDDB [London Dysmorphology Database] and Orphanet. Clinical signs, i.e. diagnostic criteria were developed according to 7 experts: manuals and textbooks, computer databases and online resources in pediatrics and rare diseases. Linguistic terms expressing the frequency and/or probability of presence of various symptoms were matched to numerical equivalents. The data from different experts were summarized according to the expertons' method and the inference engine was based on the Bayes theorem. An interface was made up by a set of slides with questions accompanied by boxes beside and user is expected to check corresponding boxes. The program was created in Borland C++ Builder. After having processed the entered data, the expert system produces the most probable five diagnostic possibilities and ranks them in order of likelihood.

Key words: expert system, children and adolescents, tall stature.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ВЫСОКОЙ СТАТУРЫ

Пагава И.К., Тортладзе Г.Д., Пагава Е.К., Манджавидзе Н.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии

Была создана медицинская экспертная система, предназначенная для дифференциальной диагностики различных нарушений и заболеваний, проявляющихся высокой статурой наряду с другими клиническими признаками. Нарушения и заболевания были отобраны на основе информации полученной из следующих компьютерных баз данных - LDDDB (London Dysmorphology Database) и Orphanet; нарушения/болезни, которые могут манифестироваться высокой статурой, были включены в базу данных. В качестве экспертов были использованы учебники и руководства, компьютерные базы данных и интернет-ресурсы по педиатрии и редким болезням (всего 7). Лингвистические термины описывающие частоту и/или вероятность наличия того или иного симптома были переведены в цифровой эквивалент. Данные, полученные от различных экспертов, были обработаны с использованием метода экспертонов, а аппарат вывода заключений был разработан на основе теоремы Байеса. Интерфейс состоит из набора слайдов содержащих вопросы и ответы на них, причем от пользователя требуется указать ответ, соответствующий наличию либо отсутствию симптома. Программа была создана с помощью Borland C++ Builder. После обработки введенных данных экспертная система выдает пять диагностических возможностей предположительно соответствующих данному конкретному случаю и ранжирует их согласно вероятностному принципу.

Рецензент: д.м.н., проф. А.Д. Цибадзе

NON-VIRAL WHEEZING IN PRESCHOOL CHILDREN: THE EFFECT OF INHALED FLUTICASONE ON SYMPTOMS AND LUNG FUNCTION

Chkhaidze I., Kherkheulidze M., Kavlashvili N., Kandelaki E.

Tbilisi State Medical University; M. Guramishvili Paediatric Clinic

Over the past decade various phenotypes of wheezing and asthma have been described. Persistent wheezing is the most common chronic disease in young children. About 35% of infants had at least one wheezing episode by their third birthday, and 49% by their sixth birthday. However, not all children with early wheezing continue to wheeze. Approximately one half of those wheezing before 3 year of age are asymptomatic by 6 year of age, the prevalence of doctor-diagnosed asthma is even lower [1,2].

The most likely cause of recurrent or persistent wheezing in childhood is asthma. It is generally recognized that viral infections often exacerbate asthma, and there is speculation that viral infections may be associated with the subsequent development of asthma, but a role for respiratory infection as an initiator has not been definitively established. Non-viral respiratory pathogens including *Mycoplasma pneumoniae* (MP) and *Chlamydia pneumoniae* (CP) have also been associated with possible initiation and promotion of asthma. These pathogens are plausible candidates as etiologic agents of asthma because of their tropism for the respiratory tract and their demonstrated ability to produce chronic respiratory tract infection and inflammation [3,4].

The treatment for wheezing in infancy has also caused controversy. Necessity for treatment is further clouded by the good prognosis of the majority of the patients. However, early effective treatment may not just relieve symptoms at the time, but may potentially alter long term prognosis. Inhaled corticosteroids are the cornerstone of preventive therapy for asthma because of their role in reducing airway inflammation. The place of inhaled corticosteroids in the treatment of infants, who wheeze remains unclear. Theoretical benefit of anti-inflammatory action is counterbalanced by concerns about somatic growth [5].

Aims of this study were: to evaluate changes in lung function in wheezing children with detected MP and CP infection according treatment; to measure the response to inhaled corticosteroids in children with significant wheezing who were selected as having a high risk of progressing into childhood asthma.

Material and methods. The children under study were enrolled in the WING (Wheezing in Georgian Children) project. The study was single-center, parallel group, open-

trial. At the first study visit, a full history was taken from the parents, including demographic details, family history of atopic disease, details of the home, including types of heating, presence of pets, number, ages, and smoking history of all occupants. A full clinical examination was performed for all children, birth weight, feeding history, full medical history, including details of all respiratory symptoms were taken. The child was weighed, heighted, and values were plotted on a centile chart.

54 children, born at full term, who were admitted at M.Guramishvili Paediatric Clinic from the period of March 2003 till April 2005 were enrolled in the study. Children were randomly assigned 2:1 into 2 groups—the main group (36 patients), in which inhaled corticosteroids were administered, and the control group (18 patients), without inhaled corticosteroids. The inclusion criteria were: age from 4 to 6 years; documented history of persistent wheezing; detected MP or CP infection and at least one parent having a past or present history of atopy (asthma, seasonal rhinitis or eczema). Children were excluded from the study if their first episode of wheezing was secondary to RSV bronchiolitis and if they had received inhaled corticosteroids before.

Serum IgE levels were determined using the ELISA (reagents: IBL-Hamburg). Serologic studies were performed by the ELISA for IgM and IgG antibodies to MP and for IgG and IgA antibodies to CP (reagents: ImmunoLISA, Organics, Israel) on the Hiperion MR III (USA). Pulmonary function testing was done with SpiroLab II (DEGO GmbH, Medizin-Elektronik, Germany).

The patients of both groups were administered appropriate antibiotic from the macrolides: azitromycin (Sumamed, PLIVA DD, Croatia) during five days. Patients of the first group received inhaled fluticasone propionate (Flixotid, GlaxoSmithKline, UK) 125 mg twice daily during 16 weeks.

The study was explained to the parents and they signed the informed consent form. The study was approved by the Ethics Committee of the M.Guramishvili Paediatric Clinic.

The parents were asked to record symptoms twice each day, morning and evening, in a diary. Each symptom (wheezing, cough, and shortness of breath) were scored on a scale of 0 to 3. This gave a total daily symptom score (DSS) with a maximum of 9 points equating to maximum symp-

toms. Scores were calculated every 4 weeks for a total treatment period 16 weeks (run in and treatment period 1-4). The days within each period on which the DSS equalled zero were pointed as symptom free days (SFD). Pulmonary function tests were performed during the run-in period and every 8 week, hence twice in the majority of the patients.

Data was recorded and managed on Excel spread sheet. The SPSS 11.0 computer software for Windows was used for statistical analyses. In order to identify changes in lung function, the distribution of values was analysed using the t-test as a parametric test.

Results and their discussion. A total of 54 children were recruited; 42 had complete diaries and were included in the analysis: 29 in the main group and 13 in the control group; 12 failed to complete the study (stopped treatment or refused the repeated investigations). Pre-treatment characteristics, including weight, height, wheezing history, IgE level, lung function parameters and current medical condition, were all generally comparable among the groups.

In the main group MP was detected in 16 patients (55%), CP-in 9 patients (31%), in 4 patients - MP and CP co-infection (14%). In the control group MP was detected in 6 patients (46%), CP - in 4 patient (31%), MP and CP co-infection – in 3 patient (23%).

The percentages of symptom free days in run-in period in the main group were 40%, and in the control group - 45%. During the treatment period the number of symptom free days in MG had been increasing permanently, significantly and in the last period were 94% ($p < 0,001$). In the control group the number of SFD in the last period was only 69% and changes were not significant (fig. 1).

The baseline level of DSS in the main group was 6.7. During the treatment period the level of DSS was decreasing gradually and in the last period was 0.75. The baseline level of

DSS in the control group was 7.25 and 4.5 in the last period (fig. 2). The improvement of daily symptoms was significant in main group compared to control ($p < 0,001$).

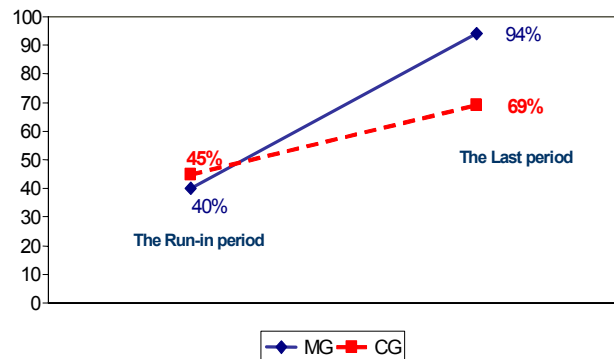


Fig. 1. Changes of symptom free days

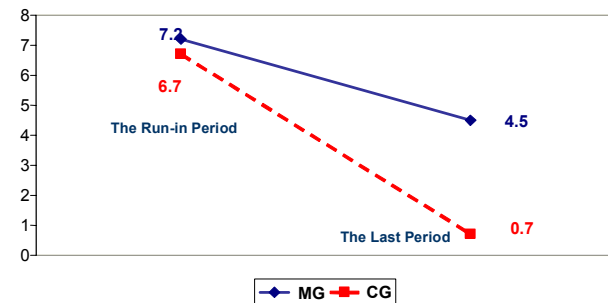


Fig. 2. Changes of daily symptom score

Main serum IgE level for the main group as a whole was 45.6 IU/ml (range 16-154 IU/ml). In the control group serum IgE level was 49.2 IU/ml (range 22-186 IU/ml).

The parameters of the lung function had been assessed. Analyses indicated that the spirometry tests in the main group were improved significantly, while there were no significant changes in the control group (table).

Table. Lung function parameters in children with different treatment

Patient groups	FVC		FEV1		PEF	
	The run-in-period	The last period	The run-in-period	The last period	The run-in-period	The last period
Mian Group	83,3±9,2	92,8±7,6 $p < 0,01$	87,2±6,8	100,5±11,3 $p < 0,001$	95,6±10,2	119,1±12,3 $p < 0,001$
Control Group	78,5±14,2	81,0±9,8	87,8±9,3	89,5±10,4	86,5±8,6	92,8±11,3

Data are presented as mean±SD. FVC – forced vital capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in one second; PEF – peak expiratory flow.

The weight and the height of the children also had been assessed. All of the patients in both groups gained in weight and length during the study.

Our data shows that Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae can be related with wheezing in children, particularly in subjects with a history of recurrent episodes. It is likely that Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae can trigger the “wheezing process” in subjects who are predisposed either by their genetic background or by events that have “primed” their immune systems and lungs [3].

Previous studies have shown an improvement in daily symptoms after the treatment with inhaled corticosteroids [6,7], but some of them showed no significant effect [8]. In our study we were able to show a fall in mean daily symptom score over the study period associated with a rise of the number of the symptom free days in the main group compared to control one.

It was shown the improvement of the lung functions in children with persistent wheezing when treated with inhaled corticosteroids [9], though Chavasse et al [5] were unable to show any improvement. As a result of our study design, we find the significant improvement of the pulmonary function after administration of inhaled corticosteroids.

We fully understand that other study design (double-blind, randomized, placebo-controlled) will be more significant and the sample size was too small to draw any firm conclusions from this, but anyway our results give the possibility to make conclusions.

In conclusion, we have shown an improvement in symptom score, an increase in symptom free days and significant improvement of the lung functions following the treatment with macrolide and inhaled fluticasone in children with wheezing and documented Mycoplasma pneumoniae or Chlamydia pneumoniae infection, compared to patients treated with only macrolide. In our opinion the use of inhaled corticosteroids should be seriously considered in children with the risk of persisting symptoms. This potential benefit needs to be weighed against the possibility of adverse effects, which require further investigation.

The authors thank all the families involved in the study and all the staff who referred them. The authors also thank Georgian representative offices of GlaxoSmithKline and PLIVA for their assistance.

REFERENCES

1. Clough J.B., Keeping K.A., Edwards L.C., Freeman W.M., Warner J.A. Can We Predict Which Wheezy Infants Will Continue to Wheeze? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. - N 160(5). - P. 1473-1480.
2. Kurukulaaratchy R.J., Fenn M., Matthews S., Arshad S.H. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children // Thorax. - 2004. – N 59. - P. 563-568.
3. Esposito S., Blasi F., Arosio C., Fiorovanti L., Dotti C., Droghetti R. Importance of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae acute infection in children with recurrent wheezing // Eur Respir J. – 2000. – N 16(6). - P. 1142-6.
4. Pagava K. Some issues of etiopathogenesis and clinical course of MP infection in children. – Tb.: 1975.
5. Chavasse R.J., Bastian-Lee Y., Richter H., Hilliard T. Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone // Arch Dis Child. - 2001. – N 85. - P. 143-148.

6. Wilson N., Sloper K. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children // Arch Dis Child. - 1995. – N 72. - P. 317-320.
7. de Blic J., Delacourt C., Le Bourgeois M. et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study // J. Allergy Clin Immunol. - 1996. - N98. - P. 14-20.
8. Tasche M.J., van der Wouden J.C., Uijen J.H. et al. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4-year-old children with moderate asthma // Lancet. - 1997. – N 350. - P. 1060-1064.
9. Pao C.S., McKenzie S.A. Randomized controlled trial of Fluticasone in preschool children with intermittent wheeze // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2002. - N166. - P. 945-949.

SUMMARY

NON-VIRAL WHEEZING IN PRESCHOOL CHILDREN: THE EFFECT OF INHALED FLUTICASONE ON SYMPTOMS AND LUNG FUNCTION

Chkhaidze I., Kherkheulidze M., Kavlashvili N., Kandelaki E.

Tbilisi State Medical University; M. Guramishvili Pediatric Clinic

Aims of this study were: to evaluate changes in lung function in wheezing children with detected MP and CP infection according to treatment; to measure the response to inhaled corticosteroids in children with significant wheezing who were selected as having a high risk of progressing into childhood asthma.

54 children were randomly assigned 2:1 into 2 groups—the main group (36 patients), in which inhaled corticosteroids were administered, and the control group (18 patients), without inhaled corticosteroids.

Serum IgE levels were determined using the ELISA (reagents: IBL-Hamburg). Serologic studies were performed by the ELISA for IgM and IgG antibodies to MP and for IgG and IgA antibodies to CP (reagents: ImmunoLISA, Organics, Israel) on the Hip-erion MR111 (USA). Pulmonary function testing was done with SpiroLab II (DEGO GmbH, Medizin-Elektronik, Germany).

The patients of both groups were administered macrolides: azitromycin during five days. Patients of the first group received inhaled fluticasone propionate 125 mg twice daily.

The parents were asked to record symptoms. Each symptom (wheezing, cough, and shortness of breath) were scored on a scale of 0 to 3 - daily symptom score (DSS). Scores were calculated every 4 weeks for a total treatment period 16 weeks. The days within each period on which the DSS equalled zero were pointed as symptom free days (SFD). It had been shown a significant improvement in DSS, an increase in SFD and significant improvement of the lung functions following the treatment with inhaled fluticasone and macrolide in children with wheezing and documented MP or CP infection, compared to control group treated only with antibiotics. In conclusion, the use of ICS should be seriously considered in children with wheezing and the risk of persisting symptoms.

Key words: wheezing, children, inhaled corticosteroids.

РЕЗЮМЕ

НЕВИРУСНЫЙ WHEEZING У ДЕТЕЙ – ЭФФЕКТ ИНГАЛЯЦИОННОГО ФЛУТИКАЗОНА НА СИМПТОМЫ И ЛЕГОЧНЫЕ ФУНКЦИИ

Чхаидзе И.Г., Херхеулидзе М.Н., Кавлашвили Н.И., Кандаки Э.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая клиника им. М. Гурамшвили

Целью исследования явилось изучение легочной функции и эффективности ингаляционных стероидов у детей со свистящим дыханием и подтвержденными микоплазменной и хламидийной инфекциями.

Наблюдались 54 детей в возрасте от 4-х до 6-и лет с персистирующим или поздним wheezing-ом. Все дети имели минимум один риск фактор развития бронхиальной астмы (БА).

Больные были исследованы на наличие антител к *Mycoplasma pneumoniae* (MP) и *Chlamydia pneumoniae* (CP) с использованием метода ELISA в сыворотке крови. После полного клинического обследования, а также исследования функции внешнего дыхания и IgE был назначен флутиказон пропионат (Flixotid, GSK) в дозе 125 мг дважды в день в течение 16-и недель. У детей с MP и CP был проведен 5-дневный курс лечения азитромицином (Sumamed, PLIVA). Эффективность проводимого лечения оценивали с использованием специального вопросника для родителей с указанием основных симптомов. Анализ полученных данных, наряду с улучшением спирометрических показателей, показал уменьшение ежедневного симптомного числа и увеличение свободных от симптомов дней. Сделан вывод о целесообразности назначения этиотропного лечения наряду с ингаляционными кортикостероидами у детей с MP или CP инфекциями, wheezing-ом и риск фактором развития БА.

Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава

Научная публикация

ВЛИЯНИЕ БИСФОСФОНАТОТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ

Чигладзе Т.Т., Жвания М.А., Векуа М.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра специализации по педиатрии; Травматологическая клиника

Несовершенный остеогенез (НОГ) это наследственное нарушение биосинтеза коллагена, характеризующийся повышенной ломкостью костей, нарушением роста зубов, отосклерозом и голубыми склерами. Заболевание проявляется частыми переломами (от 1 до 150 и более), которые впоследствии вызывают функциональные нарушения опорно-двигательного аппарата, деформации позвоночника и длинных трубчатых костей. Клиническая и особенно рентгенологическая картина НОГ отличается значительным многообразием, которое определяется формой болезни, ее фазой, возрастом больного, степенью выраженности и особенностями течения. С наступлением пубертатного периода ломкость костей значительно снижается и в большинстве случаев наблюдается прекращение переломов [1]. В патогенезе заболевания ведущим являются нарушение биосинтеза коллагена I типа и возникновение вторичного остеопороза, что играет немаловажную роль в развитии частых переломов и, в свою очередь, усугубляет клиническое течение и исход заболевания [2,3].

Анализ научных публикаций показывает, что вопросы терапевтической тактики при НОГ остаются неразработанными. До появления бисфосфонатотерапии единственным методом коррекции деформаций конечностей и предотвращения переломов были различные хирургические операции. Механизм действия бисфосфонатов изучен не до конца. Считают, что они снижают процесс костной резорбции и ускоряют процессы минерализации. Оптимальная продолжительность лечения и периодичность курсов лечения до конца не установлены и окончательный вывод об этом можно будет сделать после дальнейшего накопления данных.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния бисфосфонатотерапии на клинико-рентгенологические данные у больных несовершенным остеогенезом, с учетом типа заболевания.

Материал и методы. Было проведено открытое, проспективное исследование 32 больных, в возрасте от 1 до

15 лет. Критерием включения в исследование был диагноз НОГ, поставленный по клиническим и инструментальным данным, в соответствии с международными диагностическими критериями этого заболевания. Лечение проводилось с применением препарата Аредия (производство "Novartis Pharma", Швейцария). У больных до трехлетнего возраста суточная доза препарата составила 0,5 мг/кг, с трехлетнего возраста 1 мг/кг, внутривенно, в течение трех дней. Курс повторялся через каждые 4 месяца. Минимальная продолжительность лечения составила два года. Критериями исключения из исследования был отказ от лечения.

На фоне проводимого лечения одновременно с клиническими данными, в динамике, раз в год, изучались рентгенографические показатели структуры костной ткани трубчатых костей и позвоночника, измерялась минеральная плотность костной ткани (МПКТ) методом рентгеновской денситометрии. На рентгенограммах степень искривления позвоночника измерялась методом Кобба [11]. Исследования проводились до и после лечения. Полученные данные обработаны с использованием метода SPSP version 9.

Результаты и их обсуждение. Согласно общепринятой

классификации, предложенной Сайлленсом [2,6], в зависимости от типа заболевания больные были распределены на 3 группы: I тип (10 детей), III тип (8 детей) и IV тип (14 детей). II тип НОГ (летальная форма) нами не был зафиксирован. Среди детей было 18 мальчиков и 14 девочек. До лечения у детей наблюдались переломы разного характера и тяжести, прогрессирующая утрата подвижности и постоянные оссалгии. По результатам денситометрических показателей до лечения МПКТ кортикальная снижена: у пациентов с I типом НОГ в 2,6 раза, у больных с IV типом заболевания в 2,7 раза по сравнению с соответствующей возрастной нормой.

Следует отметить, что в начале исследования уменьшение МПКТ кортикального слоя, по сравнению с возрастной нормой, больше всего было выражено у детей с III типом - 3,6 раза. На фоне лечения консолидация переломов происходила в обычные сроки, в ряде случаев с образованием гиперплазивной мозоли. Исследования минеральной плотности костей показали, что у пациентов с I и IV типами НОГ, МПКТ кортикального слоя достоверно повышалась, также достоверно снижалось количество переломов. Что касается пациентов с III типом НОГ, полученные данные в динамике оказались недостоверными ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1. Изменения денситометрических показателей кортикального слоя и количества переломов в течение 2-х лет на фоне бисфосфонатотерапии

тип НОГ	количество переломов		МПКТ кортикального слоя г/см ²	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I тип	1,72±0,19	0,45±0,19	0,45±0,04	0,79±0,03
	p<0,001		p<0,001	
III тип	8,25±0,25	4,13±0,25	0,30±0,05	0,57±0,04
	p<0,005		p>0,005	
IV тип	2,15±0,1	1,08±0,8	0,38±0,04	0,77±0,04
	p<0,001		p<0,001	

Эти показатели указывают, что на фоне бисфосфонатотерапии степень остеопороза уменьшается и соответственно уменьшает риск переломов. Вместе с этим наблюдалось также улучшение двигательной активности больных и уменьшение оссалгии.

Исследования, проведенные до лечения, показали, что рентгенологическая картина костной системы отличалась разнообразностью, но у всех пациентов отмечались характерные особенности для заболевания: остеопороз, который распространяется как на спонгиозу, так и на кортикальный слой. Кортикальный слой оказался утонченным в 27-и случаях до 0,3-0,1 мм.

Губчатое вещество было представлено широкопетливой картиной. Выявлено расширение костно-мозгового канала. Эпифизы по сравнению с диафизами были

утолщенными. Кроме рентгеноструктурных изменений, были выражены рентгеноанатомические изменения, связанные с частыми переломами и изменением статико-динамического положения. У 12-и пациентов отмечались деформации нижних конечностей, как бедренных, так и голенных костей. В 5-и случаях на вершине искривления кости наблюдалась лоозоревская зона. Структурные изменения трубчатых костей были выражены в большей степени в нижних конечностях.

Рентгенологические исследования позвоночника позволили установить форму и степень искривления позвоночного столба. У всех пациентов отмечались ярко выраженный остеопороз, уплощение и утончение позвонковых тел, деформация грудной клетки: у 3-х пациентов отмечалась "куриная грудь", у 6-и – "грудь сапожника".

Наблюдения показали, что из 32-х обследованных больных, у 28-и отмечался сколиоз (из них у 5-и - кифосколиоз), у 13-и был выявлен сколиоз I степени, у 12-и -

II степени, а у 3-х – III степени. Следует отметить, что III степень сколиоза развилась, в основном, у больных III типом НОГ (таблица 2).

Таблица. 2. Распределение больных со сколиозом в зависимости от типа заболевания

Степень сколиоза	тип НОГ			Возраст (лет) М±m
	I тип	III тип	IV тип	
I степень n=13	8	1	4	7,85±0,99
II степень n=12	2	4	6	9,75±1,12
III степень n=3	0	3	0	8,00±1,53
n=28	10	8	10	

После бисфосфонатотерапии на рентгенограммах трубчатых костей в метафизах появились поперечные склеротические линии, отражающие индивидуальные циклы лечения и демонстрирующие линейный рост кости, что подтверждает улучшение процесса ремоделирования (рис.).



Рис. Рентгенограмма пациента с НОГ, демонстрирующая линейный рост кости

На основе анализа рентгенологических данных было установлено, что до лечения больных НОГ со сколиозом угол искривления позвоночного столба в продолжение одного года прогрессировал, в среднем, на $7\pm 1,2$ градуса. На фоне лечения, у пациентов с I типом заболевания, угол искривления позвоночника прогрессировал меньше: у 2-х пациентов угол уменьшился на 3° , у 6 пациентов – не изменился, в 2-х случаях увеличился на 5° ($p < 0,05$). У пациентов с III типом заболевания - в 4-х случаях угол искривления позвоночника прогрессировал на 5° , а у 4-х пациентов остался без изменения. У детей с IV типом НОГ - в 7 наблюдениях угол искривления остался неизменным, а у 3-х увеличился на 5° ($p < 0,05$). Исходя из полученных результатов следует заключить, что бисфосфонатотерапия дает положительный эффект у больных I и IV типом НОГ и менее эффективна при III типе заболевания. Это объясняется тем, что

при I и IV типе НОГ имеется количественный дефект синтеза нормального коллагена, а при III типе имеет место как количественный, так и качественный дефект коллагена [9,10].

Выраженные осложнения на фоне проводимого лечения не наблюдались. Одним из побочных эффектов при использовании Аредия, являлся кратковременный подъем температуры на $3-4^\circ\text{C}$ в первые дни после начала лечения. Температурная реакция быстро купировалась на фоне жаропонижающих средств. В единичных случаях первые в 2-3 суток наблюдалась эритематозная сыпь.

Таким образом, учитывая существенное повышение минеральной плотности костной ткани, снижение числа переломов, ослабление оссалгии, а также позитивную динамику сколиоза, следует заключить, что внутривенные инфузии Аредия имеют большое значение в лечении несовершенного остеогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков М.В. Болезни костей у детей. – М.: Медицина. – 1978.
2. Estrum E., Suderhdll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta // Arch. Dis. Child. – 2002. - N86. – P. 356 –364.
3. Cepollaro C., Gonnelli S., Pondrelli C. et al. Osteogenesis imperfecta: bone turnover, bone density, and ultrasound parameters // Calcif. Tissue Int. – 1999. - N65. – P. 129-132.
4. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H., Chabot G., Lanoue G., Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta // N. Engl. J. Med. – 1998. - N339. – P. 947 –952.
5. Gonzblez E., Pavia C., Ros J., Villaronga M., Valls C., Escob J. Efficacy of low dose schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2001. - N14. – P. 529-533.
6. Licata AA. Bisphosphonate therapy // Am. J. Med. Sci. – 1997. - N313. – P. 17-22.
7. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronat in children with osteogenesis imperfecta // The Journal of Clinical Investigation. - 2002. – vol. 110. - P. 1239-1241.
8. Marini J.C., Chernoff E.J. Osteogenesis imperfecta. // In: Cassi-

dy S.B., Allanson J.E. eds. Management of genetic syndromes // Philadelphia. - PA: Wiley-Liss Inc. – 2001. – P. 281–300.
9. Marini J.C. Osteogenesis imperfecta-managing brittle bones // The New England Journal of Medicine. – 1998. – N 339(14). – P. 986-987.
10. Zacharin M., Bateman J. Pamidronate treatment of osteo-

genesis imperfecta-lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2002. - N15. - P. 163-174.
11. Vetter U., Pontz B., Zauner E., Brenner R.E., Spranger J. Osteogenesis imperfecta: A clinical study of the first ten years of life // Calcif Tissue Int. - 1992. - N50. – P. 36-41.

SUMMARY

INFLUENCE OF BISPHTHONATE TREATMENT ON THE RADIOLOGICAL FEATURES OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA IN CHILDREN

Chigladze T., Zhvania M., Vekua M.

Traumatology Clinic, Department of Specialization in Pediatrics, Tbilisi State Medical University

The Osteogenesis imperfecta (OI) is a hereditary disturbance of collagen biosynthesis. The illness is characterized by frequent fractures that consequently cause functional disturbance of locomotion system as well as deformation of long tubular bones.

The purpose of the present work was to study radiological features of clinical forms of osteogenesis imperfecta during bisphosphonate treatment in children according to the schemes we developed taking into consideration the type of illness and the age of the patient.

The total number of 32 patients, aged 1-15, suffering from osteogenesis imperfecta, have been investigated. The patients have

been divided into three groups depending on the type of illness (I, III and IV type). Type II (lethal form) has not been observed by us. All patients, participating in the study underwent radiological examination of tubular bones and vertebra pre and post treatment.

The results of the study showed that bisphosphonate treatment has positive effects in patients of type I and IV of osteogenesis imperfecta and is less effective in the type III of the diseases.

Key words: osteogenesis imperfecta, children, radiology, fracture, bisphosphonate.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ БИСФОСФОНАТОТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ

Чигладзе Т.Т., Жвания М.А., Векуа М.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра специализации по педиатрии; Травматологическая клиника

Несовершенный остеогенез (НОГ) наследственное нарушение биосинтеза коллагена. Заболевание проявляется частыми переломами, которые вызывают функциональные нарушения опорно-двигательного аппарата и деформации длинных трубчатых костей.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния бисфосфонатотерапии на клинико-рентгенологические данные у больных НОГ, с учетом типа заболевания.

Под нашим наблюдением находились 32 больных НОГ, в возрасте от 1 до 15 лет. Больные были распределены на 3 груп-

пы, в зависимости от типа заболевания (I, III и IV тип.) У всех пациентов, проводились рентгенологические исследования трубчатых костей и позвоночника до и после лечения. Результаты исследования показали что бисфосфонатотерапия дает положительный эффект в лечении несовершенного остеогенеза, что выражается достоверным повышением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), снижением числа переломов, ослаблением оссалгии, а также позитивной динамикой сколиоза.

Рецензент: д.м.н., проф. К.И Пагава

СРАВНЕНИЕ ПРОГНОЗИРУЮЩЕГО ЗНАЧЕНИЯ ИНТЕГРАЛЬНЫХ СИСТЕМ SOFA И PIM В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ СЕПСИСЕ

Чхаидзе М.Г., Хеладзе З.С., Приудзе Д.Р., Абелашвили Д.И., Гветадзе П.Р.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра детской хирургии и критической медицины

Сепсис остается актуальной проблемой, встречается часто (1,5 млн. случаев в год) и, несмотря на современную антибактериальную терапию, сопровождается высокой летальностью (30-90%). Лечение обходится в несколько миллионов долларов. Исходя из вышеизложенного, огромное значение имеет прогноз исхода заболевания [2]. При сепсисе обнаруживается системная, ответная инфламаторная реакция, причиной которой является инфекция.

Более двадцати лет существуют интегральные системы оценки тяжести состояния больных [1,2,6,8]. Постоянно увеличивается их количество, но для практикующих врачей интегральные системы оценки тяжести состояния больных представляют сложность и часто интерпретируются неправильно [3]. При оценке тяжести состояния детей в критическом состоянии применяются интегральные системы SOFA, PIM, PRISM, DORA, SAPS и другие [6].

Цель исследования - выявить существование корреляции между баллами, полученными по интегральной системе SOFA и PIM и исходом заболевания; сравнение этих двух интегральных систем и их значение для прогнозирования исхода заболевания.

Материал и методы. Под наблюдением находились 200 пациентов с диагнозом сепсис, которые поступили в отделение реанимации Тбилисской детской клинической больницы в течение 2001-2005 гг., из них 89 (44,5%) - женского пола, 111 (55,5%) - мужского. Средний возраст составил $242 \pm 43,9$, из них до 3-х лет - 186 (93%), старше 3-х лет - 14 (7%). Тяжесть

течения заболевания у 39 (19,5%) больных была обусловлена септическим шоком. У 68 (34%) больных инфекция была подтверждена бактериальным посевом крови. Оценку тяжести состояния производили при поступлении и после начала лечения спустя 72 и 120 часов [5]. Летальность составила 54 (27%) случаев, выздоровление - 146 (73%). Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась 72 (36%) больным. Более 10 дней лечились в отделении реанимации 69 (34,5%), до 10 дней - 104 (52%), до 5 дней - 27 (13,5%).

Полученные в результате исследования данные нами обрабатывались компьютерной программой SPSS-2.

Результаты и их обсуждение. Больные оценивались нами по шкале SOFA [цит. 5]. Оценка происходит в пределах от 1 до 4 баллов. Максимальная сумма баллов (систем) составляет 24, минимальная - 6; максимальная сумма баллов означает самое тяжелое состояние больных и высокий уровень полиорганной недостаточности. Минимальная сумма 6 показывает низкий уровень полиорганной недостаточности [4]. Высокими баллами нами оценивалось в диапазоне 18-24, средними - 12-17, низкими - 6-11.

Первые сутки высокие баллы отмечались у 93-х (46,5%) больных, средние - 94-х (47%), низкие - 13-и (6,5%). Спустя 72 часа - высокие баллы отмечались у 33-х (16,5%) пациентов, средние - у 113-х (56,5%), низкие - 54-х (27%). После 120 часов лечения - высокие баллы отмечались у 58-и (29%), средние - 51-го (25,5%), низкие - 91-го (45,5%) (таблица).

Таблица 1. Показатели, полученные в результате исследований по шкале SOFA

Баллы	Количество	Возраст в днях	Пол	Летальность	ИВЛ	Септический шок	Бактериальное подтверждение
Высокие	93 (46,5%)	165,6	49 Ж* 81 М*	33	65	34	43*
Средние	94 (47%)	298,7	10 Ж* 14 М*	21	7	5	16*
Низкие	13 (6,5%)	38,97	24 Ж* 16 М*	0	0	0	9*
Всего	200	Ср. 242,5	89 Ж* 111 М*	54	72	39	68*

$p < 0,05$; * - недостоверность данных

PIM - педиатрический индекс смертности - это логистическая компьютерная программа, с помощью которой оценивается больной сразу после поступления в отдел реанимации или в течение первых суток [10].

При оценке по системе PIM полученные нами результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследования, полученные по программе PIM

Индекс	Количество	Возраст в днях	Пол	Летальность	ИВЛ	Бакт. подтвержд.
Высокий	58 (29%)	168,6	49 Ж* 81 М*	40	63	38*
Средний	51 (25,5%)	268,7	14 Ж* 15 М*	14	9	14*
Низкий	91 (45,5%)	39,04	26 Ж* 15 М*	0	0	16*
Всего	200	Ср. 242,5	89 Ж* 111 М*	54	72	68*

$p < 0,05$; * - недостоверность данных

Нами определены корреляционная связь между летальностью больных и полученными в результате исследования баллами (таблица 3).

Таблица 3. Показатель корреляции между баллами и летальностью

Интеграционная система	Срок оценки	Баллы		Летальность	Коэффициент корреляции
		высокие	низкие		
SOFA	24 ч.	высокие	93	33	0,49±0,2
		средние	94	21	
		низкие	13	0	
	72 ч.	высокие	33	32	0,56±0,2
		средние	113	22	
		низкие	54	0	
120 ч.	высокие	58	36	0,64±0,3	
	средние	51	18		
	низкие	91	0		
PIM	24 ч.	высокие	58	40	0,45±0,2
		средние	51	14	
		низкие	91	0	

$p < 0,05$

Сравнение вышеуказанных данных выявило корреляцию между полученными по системам SOFA и PIM высокими баллами и показателями летального исхода спустя 72 и 120 часов. Данные о корреляции между показателями баллов и летальностью у детей с сепсисом спустя 72 и 120 часов совпадают с литературными данными [4,6,7]. Оценка больного по шкалам SOFA и PIM позволяет прогнозировать летальный исход в 89% случаев, т.к. указанные баллы являются важными критериями для прогнозирования летального исхода. Оценка состояния больного в первые сутки не дает реальной картины об исходе заболевания. Оценивая состояние больных по шкале SOFA можно судить об адекватности проводимого лечения. На наш взгляд, оценку состояния больного с целью определения тяжести заболевания необходимо проводить спустя 72 и 120 часов после начала лечения.

Оценка тяжести состояния по шкале SOFA с точки зрения прогнозирования исхода заболевания более достоверна, чем по шкале PIM.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меладзе Г., Пагава К., Размадзе С., Баланчивадзе З. Определение тяжести состояния при острых заболеваниях дыхательной системы у детей грудного возраста математическим методом. // В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. Сборник научных трудов. - ТГМУ. - Тб.: 1988. - С. 45-51.
2. ANZICS - Pediatric Study Group - The suitability of the PIM, PIMS, PRISM for monitoring the quality of pediatric intensive care in Australia and New Zealand // Ped. Crit. Care Med. - 2003. - N29. - P. 278-85.
3. Kutko M., Calero M., Flaterty M. Mortality rates in Pediatric septic shock with and without multiple organ system failure // J.Critical Care Medicine. - 2004. - N27. - P. 175-79.

4. Lecters S., Wirth F., Noizet J., Sadik E. Can generic pediatric mortality scores calculated 4 hours after admission be used as inclusion criteria for clinical trials // Crit. Care. – 2004. - N8. – P. 185-93.
5. Rucker G., Cook D., Sjøkvist P., Weaver B. Clinical Prediction of intensive care unit mortality // Pediatric critical care medicine. – 2003. - N26. – P. 1786-93.
6. Ochia T., Hiranuma S., Takiguchi N., Kawaguchi A. SOFA score predicts postoperative outcome of patients with pneumonia // Crit. Care Med. - 2004. - N32. – P. 1149-54.
7. Moreno V.R., Takala J. The SOFA score to describe organ dysfunction // Intensive Care Medicine. - 2000. - N33. – P. 1484-91.
8. Vender I. Scoring systems for ICU patients // Crit. Care J. – 2002. - N272. - P. 149-55.
9. Wong S., Kwok W. Chow J. Prediction of prognosis of patients with multiple organ dysfunction // J. Crit Care. – 2004. - N26. – P. 1037-45.
10. Ozer F., Sarioglu B. Halicioğlu O, Yaprakı. The comparison of PIM and PRISM Scoring Systems for mortality risk in intensive care // J. Trop Pediatr. - 2004. - N50. – P. 334-38.
11. Chancu W.K. Assessment of PIM and PRISM score for prediction of mortality in a pediatric intensive care // J. Pediatric. - 2004. - N62. – P. 185-92.

SUMMARY

COMPARISON OF PIM AND SOFA SCORING SYSTEMS FOR MORTALITY RISK PROGNOSIS IN CRITICALLY ILL CHILDREN WITH SEPSIS

Chkhaizde M., Chkeladze Z., Pruidze D., Abelasvili D., Gvetadze P.

Tbilisi State Medical Academy

The task of the study was the comparison of 2 scoring systems SOFA and PIM for mortality risk assessment in intensive care units. SOFA score is evaluated on admission and thereafter 72 and 120 h until ICU discharge in Children's Central Clinical Hospital from 2001 to 2005 years. Total 200 patients were studied. Mean age was 234,5±14,5. Mortality rate was 54 (27%). 89 (44,5%) were females and 111 (55,5%) were males. Mechanical ventilation was performed in 72 (36%) patients. Septic shock was developed in 39 (19,5%) cases. Diagnose was confirmed by bacteriology in 68(34%) cases. Higher score was in 93 (46,5%) cases, middle scores in 94 (47%) cases and low in 13 (6,5%) cases at the first day of admission. After 72 h. higher score was in 33 (16,5%)

cases, middle in 113 (56,5%) cases and low in 54 (27,5%) cases. By evaluation with PIM - Higher score was in 58 (29%) cases, middle scores in 51 (25,5%) cases and low in 91 (45,5%) cases at the first day of admission. There is a correlation between the SOFA and PIM scores and paediatric mortality. Sofa scores predict mortality in ICU better than PIM scoring system. Kendall's tau of SOFA 0,64±0,3. Kendall's tau of PIM 0,45±0,2.

Sofa scores is an excellent tool to describe the extent of organ dysfunction in critically ill patients.

Key words: mortality, prognosis, scoring systems.

РЕЗЮМЕ

СРАВНЕНИЕ ПРОГНОЗИРУЮЩЕГО ЗНАЧЕНИЯ ИНТЕГРАЛЬНЫХ СИСТЕМ SOFA И PIM В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ СЕПСИСЕ

Чхайдзе М.Г., Хеладзе З.С., Приудзе Д.Р., Абелашвили Д.И., Гветадзе П.Р.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра детской хирургии и критической медицины

Наблюдались 200 пациентов с диагнозом сепсиса в критическом состоянии от 0 до 14 лет в течение 2001-2005 гг., среди них 89 (44,5%) женского пола, 111 (55,5%) - мужского. Средний возраст в днях составил 234,5±14,3. Летальность - 54(27%). Искусственная вентиляция легких потребовалась 72 (36%) больным. Осложнение септическим шоком было у 39 (19,5%) пациентов. Бактериальное подтверждение сепсиса получено в 68 (34%) случаях. Оценка больных производилась при поступлении по интегральным системам SOFA и PIM, после начала лечения и спустя 72 и 120 часов только по шкале SOFA.

Оценка тяжести состояния по шкале SOFA производилась нами несколько раз, спустя 24, 48, 72, 120 часов после

начала лечения, а по шкале PIM - в первые сутки поступления. Нами выявлено, что оценка по шкале SOFA более достоверна с точки зрения прогноза исхода заболевания, чем оценка по шкале PIM (коэффициент корреляции показателя SOFA с летальностью спустя 24 и 120 часов соответственно составил 0,49-0,64, а PIM - 0,45) Оценка состояния больного в первые сутки не дает реальной картины исхода заболевания. Таким образом, результаты статистического анализа данных, полученных методами SOFA и PIM по оценке тяжести состояния больного, показали преимущество системы SOFA (89% случаев).

Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПТИЧЬЕГО ГРИППА

Антелава Н.А., Антелава А.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

Вспышки птичьего гриппа А (H5N1) начались в Азии в 2003 г и в настоящее время распространились до Европы, что делает данный эпизод заболевания наиболее массовым из всех, когда-либо имевших место. Эксперты в области международного здравоохранения предупреждают, что заболевание может перерасти в глобальную пандемию гриппа, если вирус приобретет способность легко передаваться от человека к человеку. На сегодняшний день никто с определенной точностью не может ответить на вопрос - может ли быть предупреждена пандемия? Ученые всего мира, под руководством ВОЗ, координируют свои усилия для разработки мер по ограничению распространения и ликвидации эпизоотических вспышек гриппа H5N1, профилактики и его лечения с целью предупреждения передачи инфекции от человека к человеку и возникновения пандемии. На основе рекомендаций ВОЗ правительствами государств разрабатываются национальные программы по борьбе с распространением птичьего гриппа во внепандемический и пандемический периоды и только разумное, без всякой паники, скрупулезное выполнение всем населением рекомендаций по профилактике распространения птичьего гриппа, разработанных ВОЗ, может внести позитивный вклад в предупреждение пандемии.

Обзор составлен на основе публикаций ВОЗ и данных литературы, касающихся современных представлений об инфекции H5N1, клинических особенностей ее течения, обследования, лечения, мер предосторожности и профилактики [1,5,12,13], а также фармакодинамики и фармакокинетики основных препаратов против вируса гриппа [2-4,6-8,11-14]. Рекомендуемые ВОЗ меры направлены на защиту людей от непосредственного контакта с инфицированной или предположительно инфицированной домашними и дикими птицами, а если все же такой контакт произошел - не допустить дальнейшего распространения инфекции.

Целью настоящего обзора явилось ознакомление населения, и в первую очередь медицинских работников, с имеющимися научными познаниями в области эпидемиологии, патогенеза, профилактики и лечения вируса гриппа А (H5N1).

Распространенность инфекции. Птичий грипп это контактно-зоонозное заболевание птиц и, в меньшей степени, свиней, вызванное вирусами гриппа различных подтипов.

Вирусы птичьего гриппа высоко видоспецифичны, но в редких случаях могут пересекать видовой барьер и заражать другие виды животных, например, кошачьи (тигры, леопарды, кошки) и человека. Вирусы гриппа, как известно, делятся на три типа А, В и С. Только вирус типа А имеет 16 Н и 9N подтипов и может вызывать пандемию. Н – гемагглютинин обеспечивает способность вируса связываться и проникать внутрь инфицируемой клетки, антитела к нему обладают защитным действием. N-нейраминидаза обеспечивает разрыв связей и освобождение вновь образованных вирусов из инфицированной клетки и способствует распространению инфекции в организме и другим организмам, антитела к нейраминидазе гораздо менее активны, чем к гемагглютинину. В настоящее время из всех 16 подтипов вируса А наиболее патогенным подтипом является H5N1 и этому следующие причины. Природным резервуаром вирусов типа А, как известно, являются дикие водоплавающие – утки, гуси, лебеди. Они носители вирусов подтипов H5 и H7, но обычно низкопатогенных форм. Есть доказательства, что перелетные птицы обычно передают стадам домашних птиц низкопатогенные H5 и H7 подтипы вирусов, которые затем при длительной циркуляции у домашних птиц и возникновении множества эпизоотических очагов могут превращаться в высокопатогенные штаммы. Последние данные указывают, что некоторые перелетные птицы могут непосредственно распространять и высокопатогенные подтипы H5N1 вирусов. Кроме того, известно, что подтип вируса H5N1 обладает способностью соединяться с генами других вирусов, например, сезонного гриппа, которые вызывают заболевания других животных и человека, мутировать и передаваться от человека к человеку, как контактным, так и воздушно-капельным путем. Длительная циркуляция подтипа вируса H5N1 в популяциях домашних птиц, возникновение в отдельных районах эндемических очагов, а также случаев заболеваний человека от инфицированной птицы создает риск возникновения глобальной вспышки птичьего гриппа подтипа H5N1. Никогда ранее в истории этого заболевания не наблюдалось, такой по своей масштабности, вспышки птичьего гриппа среди популяций домашней птицы, как это началось с середины 2003 г. Эта вспышка разразилась практически одновременно во многих странах Юго-Восточной Азии. Вспышка птичьего гриппа H5N1 среди домашних или перелетных птиц в декабре 2003г отмечалась в Корее, Вьетнаме, Японии,

Таиланде, Камбодже, Лаосе, Индонезии, Китае, в начале августа 2004 г. – в Малайзии, в июле 2005 – в России, в августе – в Казахстане, Монголии, Турции, Румынии, Украине. В Японии, Корее и Малайзии благодаря контролю вспышки приостановили, а в других областях вспышки продолжают с различной степенью тяжести и масштабности. В 4-х странах – Камбоджа, Индонезия, Тайланд, Вьетнам - во время этих вспышек зарегистрированы лабораторно-подтвержденные случаи заболевания и среди людей. В Турции и сейчас регистрируются случаи заболевания у людей. Таким образом, множество эпизоотических очагов, и то, что в отдельных районах Юго-Восточной Азии вирус гриппа H5N1 стал эндемическим, а также способность этого вируса к репликации в организме человека и регистрация лабораторно-подтвержденных тяжелых случаев заболевания, заканчивающихся у детей в 89% случаев летально, увеличивает риск мутации этого вируса и передачи его от человека к человеку воздушно-капельным путем и, как следствие, опасность возникновения глобальной вспышки или пандемии.

Передача инфекции. Грипп передается воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем, а также путем прямого и опосредованного контакта. Накоплены данные о передаче инфекции от птиц человеку, возможном заражении человека из окружающей среды и ограниченные противоречивые данные о заражении человека человеком. В 1997 г. выявлена связь между контактом с живой домашней птицей в течение недели до начала болезни и заболеванием человека. В последнее время у большинства пациентов с гриппом А (H5N1) в анамнезе имелся прямой контакт с домашней птицей, однако среди пациентов не было людей, занятых в отбраковке больной птицы. Предполагаемые случаи внутрисемейного заражения и один явный случай заражения матери от ребенка указывают на возможность передачи гриппа А (H5N1) от человека человеку, однако аэрозольный путь не доказан. Для заражения человека от человека необходим тесный контакт без соблюдения мер предосторожности, аэрозольный путь, по-видимому, пока отсутствует. Учитывая относительную устойчивость вируса в окружающей среде, возможно заражение человека при попадании вируса в рот или в глаза с водой при купании или с рук, на которых вирус мог оказаться после контакта с контаминированными предметами. Инфицированию может также способствовать использование не переработанных фекалий птиц в качестве удобрения.

Клиника. Описание клиники заболевания, вызываемого вирусом гриппа А (H5N1) у человека, базируется на наблюдениях за госпитализированными пациентами. Частота легких форм заболевания, субклинического течения и атипичных случаев (энцефалопатия, гастроэнтерит) не характерна, но единичные описания под-

тверждают их существование. Большинство заболевших были ранее здоровыми детьми или взрослыми. Инкубационный период при птичьем гриппе А (H5N1) составляет 2-4 дня, может затягиваться до 8 дней, хотя описаны и интервалы 8-17 дней. В большинстве случаев заболевание начинается с высокой лихорадки, больше 38 градусов С, симптомов поражения нижних дыхательных путей и лишь иногда с симптомов поражения верхних дыхательных путей. В отличие от заболевания, вызываемого вирусом человеческого гриппа А (H7), при птичьем гриппе А (H5N1) конъюнктивит наблюдается редко. У некоторых пациентов отмечается диарея, рвота, боль в животе, кровотечения из носа и десен. Водянистый понос без крови и других воспалительных примесей при птичьем гриппе бывает чаще, чем при человеческом и может начаться за неделю до респираторных проявлений. Описаны двое пациентов, у которых была клиника энцефалопатии и понос без всяких респираторных симптомов вообще. Респираторные симптомы со стороны нижних дыхательных путей, обычно присутствуют уже при обращении за помощью. Обычными признаками являются дыхательная недостаточность, тахипноэ, крепитация на вдохе. Мокрота бывает разная, иногда даже кровавая. Практически у всех пациентов развивается пневмония. Рентгенологические изменения представлены диффузными, многофокусными или пятнистыми инфильтратами. Плевральный выпот не характерен. Ограниченные микробиологические данные свидетельствуют о первичной вирусной этиологии пневмонии без бактериальной суперинфекции на момент госпитализации. Прогрессирование заболевания сопровождается диффузной двусторонней инфильтрацией и проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). ОРДС развивается в среднем через 6 дней от начала заболевания, часто наблюдается полиорганная недостаточность. Течение заболевания может осложняться вентилятор-ассоциированной пневмонией, легочным кровотечением, пневмотораксом, панцитопенией, синдромом Рея и сепсисом.

Патогенез. Исследования птичьего гриппа А (H5N1) показывают, что этот вирус эволюционирует, меняет свою антигенность и внутреннее расположение генов, распространяется на новые виды птиц, стал заражать свиней, кошачьих, усиливает свою патогенность у инфицированных в эксперименте мышей и хорьков – у них он вызывает системную инфекцию. Вирус становится более стабильным в окружающей среде. Филогенетический анализ указывает, что вирус эволюционировал в две различные группы (клады), одна включает изоляты из Камбоджи, Лаоса, Малайзии, Таиланда и Вьетнама, другая – из Китая и Южной Кореи. Недавно отдельный кластер изолятов появился в северном Вьетнаме и Таиланде. Однако значимость этих генетических и биологических изменений в отношении человеческой эпидемиологии или вирулентности неясна. Репли-

кация вируса в организме человека охарактеризована не полностью, однако данные от госпитализированных пациентов указывают, что репликация продленная. Высокая репликация в нижних дыхательных путях, репликация в ротоглотке выше, чем в носоглотке. В большинстве случаев (7 из 9), пробы фекалий положительные, а пробы мочи отрицательные. Высокая частота поноса среди пациентов и определение РНК в фекалиях предполагает, что вирус размножается и в желудочно-кишечном тракте. Инвазивная инфекция подтверждена у млекопитающих и людей. 6 проб сыворотки людей из 6 были положительны по ДНК вируса на 4-9 день от начала болезни. Вирус, способный вызвать заболевание и его РНК определялись в крови, спинно-мозговой жидкости (СМЖ), фекалиях одного из пациентов. Передают ли инфекцию кровь и фекалии, пока точно неизвестно. Существенный вклад в патогенезе заболевания может иметь иммунный ответ на вирус гриппа А (H5N1). Во время вспышки 1997 г. у отдельных пациентов в крови наблюдался повышенный уровень интерлейкина - 6, TNF-alpha, интерферона-гамма, и растворимых рецепторов к интерлейкину-2. У пациентов 2003 года через 3-8 дней от начала болезни наблюдался повышенный уровень хемокинов – индуцируемого интерфероном протеина 10, хемоаттрактанта моноцитов протеина 1, монокина, индуцируемого интерфероном-гамма. Недавно у умерших пациентов обнаружены повышенные, по сравнению с выжившими, уровни воспалительных медиаторов- интерлейкина-6, интерлейкина-1-бета, интерлейкина-8, хемоаттрактанта моноцитов протеина 1. Средний уровень плазменного интерферона- альфа был втрое выше среди умерших пациентов с вирусом гриппа А (H5N1), по сравнению со здоровыми. Такой иммунный ответ может частично отвечать за септический синдром, ОРДС и полиорганную недостаточность, наблюдаемую у многих пациентов. Использование кортикостероидов, благодаря их фармакодинамики, может ослабить или задержать цитокиновый взрыв. Кортикостероиды в лечении использовались часто, но эффект их неоднозначный. В 1997 г. среди 5 пациентов, двое, которых лечили от фибропролиферативной фазы ОРДС, выжили. В рандомизированном испытании во Вьетнаме, все 4, кто получал дексаметазон, умерли. Следует подчеркнуть, что характер иммунного ответа, вероятно, обуславливает неоднозначную эффективность иммуномодуляторов и должен учитываться при их выборе.

Госпитализация. Пока число больных невелико, все пациенты с предполагаемым или подтвержденным гриппом А (H5N1) должны госпитализироваться.

Диагностика. Грипп А (H5N1) должен быть заподозрен у всех пациентов с тяжелым острым респираторным заболеванием в районах, где регистрируются случаи заболевания среди животных, особенно у пациентов, контактировавших с домашней птицей. Хотя в не-

которых случаях вспышки гриппа среди птиц выявлялись только после регистрации случаев заболевания у людей. Кроме того, инфекция должна быть заподозрена и в случаях развития тяжелого необъяснимого заболевания (энцефалопатия, диарея) в районах, где животные поражены вирусом гриппа А (H5N1).

Для лабораторного подтверждения гриппа А (H5N1) требуется хотя бы один из перечисленных критериев: культуральное выделение вируса, выявление H5-специфичной РНК с помощью ПЦР, положительный иммунофлюоресцентный тест с использованием моноклональных антител против H5 и не менее чем 4-кратное нарастание титра H5-специфичных антител в парных сыворотках. При птичьей гриппе А материал из глотки более ценен по сравнению с материалом из носа, поскольку характеризуется более высокой частотой выделения вируса и более высоким содержанием РНК. Коммерческие экспресс-тесты, основанные на выявлении антигена, менее чувствительны (36%) в сравнении с ПЦР с обратной транскриптазой (RT-PCR).

При лабораторных исследованиях выявляются лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, повышение уровня аминотрансфераз, гипергликемия, возможно обусловленное применением глюкокортикоидов, повышение уровня креатинина.

Лечение. Лечение гриппа А (H5N1) комплексное и включает применение средств этиотропной и патогенетической фармакотерапии. Наряду с патогенетической дезинтоксикационной и другой реанимационной фармакотерапией используются и другие методы реанимационной поддержки. Большинству больных в первые 48 часов после госпитализации требуется механическая вентиляция, интенсивная терапия полиорганной недостаточности, иногда включая и гипотензии, назначение антивирусных препаратов, вместе с глюкокортикоидами или без. Пациентам с подозрением на птичий грипп А (H5N1) требуется раннее назначение таких антивирусных препаратов как - ингибиторы нейраминидазы. Оптимальная доза и длительность курса не совсем точно определены. В настоящее время рекомендуется применять препараты в одобренных дозировках (приведены в разделе показания к применению озелтамивира и занамивира). Раннее назначение противовирусных препаратов является благоприятным. Вирус прекращает изолироваться в течение первых 2-3 дней от начала применения озелтамивира (у выживших). Однако, несмотря на раннее назначение озелтамивира, в ряде случаев наблюдалось прогрессирование болезни, сохранение вирусной нагрузки (по мазкам из ротоглотки) и летальный исход. С момента заболевания широко применяются средства дезинтоксикационной терапии. При суперинфекции и развитии бактериальной пневмонии показано применение антибиотиков широкого спек-

ра. По показаниям применяются и другие средства патогенетической терапии. Среди жаропонижающих предпочтение отводится – парацетамолу, ибупрофену. Прием ацетилсалициловой кислоты следует ограничить из-за возможности развития синдрома Рея и кровотечений. Данные об эффективности применения иммуномодуляторов противоречивы. Вероятно, характер иммунного ответа при гриппе А (H5N1) и, возможность развития "цитокинового взрыва", в частности, повышение уровня интерлейкина-6, TNF-alpha, интерферона-гамма, и растворимых рецепторов к интерлейкину-2 и др. цитокинов, а также различный механизм иммуномодулирующего действия препаратов обуславливает неоднозначную эффективность иммуномодуляторов и это должно учитываться при их выборе. Эффективность при гриппе А (H5N1) иммуномодуляторов, которые обладают иммуномодулирующей и противовирусной активностью и применяются для лечения человеческого гриппа, таких как интерферон-альфа, интерферон-гамма, арбидол, циклоферон и др., в настоящее время не доказана. Обоснованные заключения об их эффективности или неэффективности при гриппе А (H5N1) будут возможны после проведения соответствующих контролируемых испытаний.

Фармакодинамика и фармакокинетика основных антивирусных препаратов, используемых для лечения и профилактики птичьего гриппа освещена во многих публикациях [2,5-8,12-14]. Как известно, по механизму действия основные антивирусные препараты для лечения гриппа делятся на две основные группы - блокаторы M2 каналов и ингибиторы нейраминидазы. К блокаторам M2 каналов относится амантадин и римантадин, к ингибиторам нейраминидазы- озелтамивир (тамифлю), занамивир(реленза), перамивир.

Амантадин и римантадин, ингибируя активность M2 протеина вируса гриппа, формирующего канал в мембране вируса, препятствуют репликации вируса после его входа в клетку. С 1976 г. FDA рекомендовала амантадин как для лечения, так и профилактики гриппа типа А у взрослых и детей старше 1 года. С 1993 г. FDA рекомендует римантадин – дериват амантадина для лечения и профилактики гриппа А у взрослых и для профилактики у детей. У детей до года адекватной оценки эффективности этих препаратов по сей день не имеется. Амантадин и римантадин применяются через рот в виде таблеток. Могут вызывать такие побочные эффекты как бессонница, возбуждение, потеря аппетита, в некоторых случаях тошнота и такой тяжелый побочный эффект как судороги. Однако, в отличие от штаммов, полученных во время вспышки в 1997 г., штаммы гриппа А (H5N1), выделенные в последнее время, обладали высоким уровнем резистентности к блокаторам M₂-каналов амантадину и римантадину, поэтому данные препараты утратили свою терапевтическую роль при пти-

чьем гриппе. Хотя не исключено, появление новых вирусов, при которых блокаторы M₂-каналов будут эффективны.

В 1999 г. для лечения гриппа FDA одобрил два препарата - первых представителей нового класса, так называемых ингибиторов нейраминидазы - озелтамивир (тамифлю) и занамивир (реленза). Озелтамивир производится фирмой Hoffman-La Roche (Roche) под коммерческим названием Tamiflu.

Фармакодинамика. Ингибиторы нейраминидазы, блокируя активность энзима нейраминидазы предупреждают освобождение вновь образованных вирусов из инфицированной клетки хозяина и препятствуют распространению инфекции.

Фармакокинетика озелтамивира. Озелтамивир – пролекарство, обычно применяется в форме фосфата, быстро всасывается после орального применения (биодоступность 75%) и гидролизует в печени под влиянием эстераз в активный метаболит озелтамивира -карбоксилат. Ни озелтамивир, ни его активный метаболит не являются субстратом или ингибитором, или индуктором изоферментов цитохрома P450. Объем распределения активного метаболита составляет 23 л. Связь озелтамивира с белком плазмы 42%, а активного метаболита около 3%. Активный метаболит выделяется мочой, период полураспада активного метаболита – 6-10 часов. Почечный клиренс 18,8 л/час, гломерулярная скорость фильтрации 7,5л/час, вероятно, помимо гломерулярной фильтрации имеет место и тубулярная секреция. Меньше чем 20% перорально принятой дозы элиминирует с фекалиями. Более чем 99% активного метаболита - озелтамивира карбоксилата элиминирует почками. Применение 100 мг озелтамивира 2 раза в день в течении 5 дней пациентами с различной степенью почечной недостаточности показало, что экспозиция активного метаболита озелтамивира обратно пропорциональна уменьшению почечной экскреции. Применение озелтамивира пациентами при клиренсе креатинина меньше 10 мл/мин не рекомендовано, а при клиренсе креатинина меньше 30 и больше 10 мл/мин необходима коррекция дозы. Коррекция дозы у больных с печеночной недостаточностью не требуется.

Педиатрия. У детей старше 12 лет фармакокинетика озелтамивира не отличается от таковой у взрослых. У детей младше 12 лет очищение как озелтамивира, так и его активного метаболита более быстрое, чем у взрослых.

Гериатрия. В гериатрической практике в возрасте от 65 до 78 лет, период полураспада озелтамивира не отличается от такового у молодых пациентов. Ни для лечения, ни для профилактики коррекции дозы озелтамивира у пожилых пациентов не требуется.

Формы выпуска. Озелтамивир выпускается в виде капсул по 75 мг и в виде порошка - 30 г для приготовления пероральной суспензии с содержанием озелтамивира 12 мг/мл путем разведения содержимого флакона в 52 мл питьевой воды.

Показания. Озелтамивир применяется для лечения неосложненных форм гриппа типа А и В у пациентов в возрасте от 1 года и старше. Наибольшая эффективность отмечается при раннем применении препарата не позже, чем 2 суток с момента появления первых симптомов заболевания. Озелтамивир при приеме внутрь был активен на модели гриппа А (H5N1) у животных. Проведенные в последнее время исследования на мышах показали, что по сравнению со штаммами вируса, полученными в 1997 г., штаммы, выделенные в 2004 г., требовали более высоких доз озелтамивира и более длительного введения (8 дней) для получения сопоставимого результата. Плацебо-контролируемые клинические испытания перорального озелтамивира, в которых одобренные в настоящее время дозировки сравнивались с удвоенными, показали одинаковую переносимость обеих доз и противоречивые различия в эффективности при лечении взрослых с неосложненным гриппом. Одобренные дозы озелтамивира (75 мг 2 раза в день 5 дней для взрослых, для детей старше года доза зависит от массы тела: <15 кг – 30 мг, 15-23 кг – 45 мг, 24-40 кг – 60 мг, >40 кг – 75 мг - и принимается 2 раза в день 5 дней) подходят для раннего лечения легких случаев гриппа А (H5N1), при лечении более тяжелых случаев может потребоваться более высокая доза (150 мг 2 раза в день) и длительный курс (7-10 дней), хотя необходимы результаты проспективных исследований. По специальным рекомендациям озелтамивир может использоваться для профилактики гриппа у взрослых в дозе 75 мг, один раз в день, в течение 7-10 дней (категории лиц, которым показано профилактическое применение озелтамивира указано ниже в разделе обзора – профилактика). FDA не рекомендует использование озелтамивира для профилактики гриппа детям младше 13 лет,

Побочные эффекты. Возможно развитие повышенной чувствительности к любым ингредиентам тамифлю, проявляющиеся в виде сыпи, отека лица, языка и токсического эпидермального некролиза. Наиболее частые побочные эффекты проявляются со стороны ЖКТ – тошнота и рвота, обычно проходящие и встречаются при приеме первой дозы. В контролируемом клиническом исследовании (1171 больной) меньше чем в 1% случаев пациенты прекратили прием препарата из-за этого побочного эффекта. Дополнительные побочные эффекты, отмечаемые менее чем в 1% больных – гепатит, изменение функциональной активности печени, псевдомембранозный колит, нестабильная грудная жаба, сердечные аритмии, анемия, пневмония, пери-

тонеальный абсцесс, пирексия, нарушения сознания, ненормальное поведение, галлюцинации, судороги, аггравация диабета, перелом плеча.

Беременность и лактация. Сведения о тератогенности и эмбриотоксичности у людей отсутствуют, у животных - недостаточны, чтобы сделать определенное заключение, а поэтому беременным женщинам следует использовать озелтамивир только в том случае, если потенциальная польза превалирует над потенциальным риском для плода. Озелтамивир определяется в грудном молоке грызунов, данные о возможности выделения препарата с грудным молоком у людей отсутствуют, а поэтому следует избегать кормление детей грудным молоком матерей, получающих озелтамивир.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами. Фармакокинетического взаимодействия озелтамивира с другими лекарствами ни на уровне метаболизма, (озелтамивир и его активный метаболит не являются ни субстратом, ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома Р 450 или глюкурозилтрансферазной системы), ни на уровне распределения (менее чем 3% активного метаболита озелтамивира связывается с белком) не отмечается. Циметидин, неспецифический ингибитор цитохрома Р 450 и конкурент за ренальную тубулярную секрецию оснований или катионных веществ не влияет на уровень озелтамивира или его основного метаболита в плазме крови. Совместное применение озелтамивира и пробеницида почти в 2 раза увеличивает экспозицию активного метаболита озелтамивира, что связано с уменьшением активной анионной тубулярной почечной экскреции. Взаимодействие с другими лекарствами, выделяемыми посредством анионной тубулярной ренальной секреции, не оценивалось. Применение озелтамивира с другими, широко используемыми в клинике лекарственными средствами, такими как - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл), тиазидные мочегонные, антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, азитромицин, эритромицин, доксицилин), H2-гистаминоблокаторы, бета-адреноблокаторы, симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиоидные анальгетики (кодеин), кортикостероиды, ингаляционные бронходилататоры, ненаркотические анальгетики (ибруфен, парацетамол) - не сопровождается изменением фармакокинетики ни одного из перечисленных препаратов.

Резистентность. Высокий уровень резистентности к озелтамивиру может формироваться вследствие замены одной аминокислоты в нейраминидазе N1 (His274Tyr). Такой вариант вируса выделялся у 16% детей с гриппом А (H1N1), получавших озелтамивир. Резистентные штаммы вируса выделены недавно и от пациентов с гриппом А (H5N1), получавших озелта-

мивир. Все штаммы H1N1, резистентные к озельтамивиру, *in vitro* сохраняли чувствительность к занамивиру, и некоторые были чувствительны к находящемуся на стадии исследований ингибитору нейраминидазы перамивиру. В случае резистентности вирусов гриппа А (H5N1) к озельтамивиру рекомендуется применение ингибитора нейраминидазы - занамивира. Ингаляционный занамивир не изучался при гриппе А (H5N1) у людей.

Занамивир (реленза) – сухой порошок, используемый местно, орально в виде ингаляций, с помощью “Diskhaler”.

Фармакокинетика. После ингаляции одной дозы в системный кровоток поступает 4-17% занамивира. В пределах 1-2 часов после приема 10 мг занамивира пик его концентрации в плазме колеблется от 17-142 нг/мл. С белками плазмы крови связывается меньше 10% занамивира. В организме занамивир не метаболизируется и выводится почками в неизменном виде. Период полураспада после оральной ингаляции составляет – 2,5-5,1 час, полная экскреция одной дозы происходит в течение 24 часов. Общий клиренс от 2,5 до 10,9 л/час. Не абсорбируемое вещество выделяется с фекалиями. Фармакокинетика занамивира у лиц с нарушенной функцией печени не исследовалась. Исследования фармакокинетики занамивира после его применения в дозе 4 или 2 мг на добровольцах с легкой/средней или тяжелой почечной недостаточностью показало, что почечный клиренс достоверно снижался с 5,3 л/час (норма) до 2,7 – легкая/средняя и до 0,8 л/час при тяжелой форме, а период полураспада соответственно увеличивался с 3,1 час (норма) до 4,7 (легкая/средняя) и до 18,5 часов (тяжелая). Следовательно, можно сделать заключение, что у лиц с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы занамивира. При исследовании фармакокинетики у детей до 12 лет достоверных сведений не получено. У детей с признаками респираторного заболевания, получавших 10 мг сухого порошка занамивира, ингаляционно, орально посредством “Diskhaler” у 5-и больных уровень в плазме крови или не определялся или был низкий, а у 11-и больных средний уровень колебался в пределах 15- 74 нг/мл. Фармакокинетика у лиц старше 65 лет не исследовалась.

Дозирование занамивира. Для лечения рекомендуется в дозе 10 мг (2 ингаляции) – два раза в день утром и на ночь, в течение 5 дней. FDA рекомендует использовать лицам в возрасте 7 лет и старше, для профилактики в той же дозе -10 мг (2 ингаляции) в течении 5 дней, а детям до 7 лет не использовать.

Беременность, лактация. Данных о влиянии препарата на плод и возможности выделения с молоком отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарствами. Данные о взаимодействии занамивира с другими лекарствами у людей отсутствуют. *In vitro* установлено, что занамивир не является ни субстратом, ни ингибитором изоферментов цитохрома P450 в микросомах печени.

Побочные эффекты. Индивидуальная непереносимость к ингредиентам препарата, в некоторых случаях серьезные проблемы со стороны дыхательной системы вплоть до бронхоспазма. Наиболее частые побочные эффекты – головная боль и диарея. Занамивир не рекомендуется больным с хроническими заболеваниями респираторной системы – астма, хронические, обструктивные заболевания легких. В случае применения занамивира при хронических респираторных заболеваниях рекомендуется иметь при себе быстро действующий бронходилататор.

В последнее время летальность при гриппе А (H5N1) среди госпитализированных пациентов высока и характеризуется высокой летальностью среди детей. В отличие от 1997 г., когда в большинстве случаев погибали пациенты старше 13 лет. В Таиланде летальность среди детей до 15 лет составляла 89%.

Профилактика. Для профилактики птичьего гриппа А H5N1 ВОЗ рекомендует следующие стратегические меры [1]. Прежде всего, необходимо ввести в действие многоотраслевые процедуры для координации работы сельскохозяйственных, ветеринарных и медицинских служб (и любых других отраслей, считающихся уместными для этой цели в условиях той или иной страны) и содействия обмену лабораторными и эпидемиологическими данными.

Несмотря на прогресс, знания в области эпидемиологии, патогенеза и лечения гриппа А H5N1 у людей не полны. Нужна дальнейшая координация клинических, эпидемиологических и фармакологических исследований как в странах со случаями гриппа А H5N1, так и по всему миру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения публикует руководство по мерам здравоохранения для борьбы с птичьим гриппом (Распространено Бюро международных информационных программ Государственного департамента США. Веб-сайт: <http://usinfo.state.gov/ruski/>).
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: 2005.
3. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. Ежегодный сборник. – 2002. - выпуск 9. – С. 737-738, 969-970.
4. Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug // Nature. – 2005. – N 438 (7064). – P. 6.
5. Current concepts: Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. The Writing Committee of the World Health Organization.

tion (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5 // N. Engl. J. Med. – 2005. – N353. – P. 1374-85.

6. Hill G., Cihlar T., Oo C. et al. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion-correlation of in vivo and in vitro studies // Drug Metabolism and Disposition. – 2002. – N 30(1). – P. 13-19.

7. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // Lancet. – 2004. – N 364(9436). – P. 759-65.

8. Le Q M., Kiso M., Someya K. et al. Avian flu: Isolation of drug-resistant H5N1 virus // Nature. – 2005. – N 437(7062). – P. 1108.

9. Park B. Tamiflu: The Bush White House and the war against bird flu // What's New University of Maryland Department of Physics (Acc. Nov. 26, 2005 (<http://bobpark.physics.umd.edu/WN05/wn112505.html>))

10. Pollack A. Is Bird Flu Drug Really So Vexing? Debating the Difficulty of Tamiflu. *The New York Times* (Acc. Nov. 5, 2005 <http://www.nytimes.com/2005/11/05/business/05tamiflu.html>).

11. Synthesis of Tamiflu // Journal of Organic Chemistry. – 1998. – N63. – P. 4545-4550; // JOC. – 2001. – N66. – P. 2044-2051

12. Tamiflu-encyclopedia article about Tamiflu. <http://Encyclopedia.Thefreedictionary.com/Tamiflu>.

13. Ward P., Small I., Smith J., Suter P., Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic // J Antimicrob Chemother. – 2005. – N 55 (Suppl 1). – P. 5-21.

14. World Health Organization. WHO inter-country-consultation: influenza A/H5N1 in humans in Asia: Manila, Philippines, 6-7 May 2005. (Acc. October 12, 2005, http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7/en/).

SUMMARY

EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PICTURE, PREVENTION AND TREATMENT OF AVIAN INFLUENZA

Antelava N., Antelava A.

Department of Pharmacology, State Medical University, Tbilisi, Georgia

Current data concerning epidemiology, clinical picture, pathogenesis, prevention and treatment of Avian influenza H5N1, data of pharmacodynamics and pharmacokinetics of antiviral drugs – neuraminidase inhibitors and M2 channels inhibitors, also the recommendation of WHO for prevention prevalence of infection were discussed in the review. Strategic measures of WHO aims to protect humans from contact with infected poultry, in case of contact, to prevent transmission of this infection from human to human and occurrence of pandemic. Infected birds were the major source of the H5N1 influenza virus among humans in Asia. Mainly humans became infected by eating infected birds, by poor hygiene procedures when cooking infected birds, or by close contact with infected poultry. At present transmission of the H5N1 influenza from human to human by aerosol way hasn't been registered, but ongoing monitoring for identification mutation and adaptation of H5N1 influenza virus to human is needed. Season influenza and avian H5N1 influenza differ by the ways of transmission, clinical picture, severity, pathogenesis, response to treatment. Diagnostic of infection is difficult due to non-specific initial symptoms, in most cases

disease begins with disturbance of under respiratory ways and in rare cases – from upper respiratory ways. High viral titre is identified in pharynx but not in nose. Initial symptoms of the H5N1 influenza are: fever greater than 38 degrees Celsius, mild cold, cough and shortness of breath, practically all patient have viral pneumonia, later secondary bacterial infection occurs, mild to severe respiratory distress, diarrhea, vomiting and abdominal pain. Conjunctivitis is rarely diagnosed contrary to season influenza. Sometimes gastrointestinal disorder begins a week early then respiratory symptoms. Complication also includes renal and multi organ failure. The cytokine storm is commonly developed during H5N1 influenza. For treatment and for prevention (under certain conditions) of the H5N1 influenza neuraminidase inhibitors such as oseltamivir (Tamiflu) and zanamivir (Relenza) are recommended. Currently circulatory of the H5N1 strains are fully resistant to an older class of antiviral drugs – the M2 channels inhibitors (amantadine and rimantadine). The knowledge of epidemiology, pathogenesis, clinical picture, treatment of the H5N1 influenza in humans, in spite of progress isn't complete. Future coordination of scientific investigation of the H5N1 influenza in humans should be provided not only in the countries where infection was revealed, but all around the world.

Key words: avian influenza H5N1, epidemiology, clinical picture, pathogenesis, prevention, treatment, neuraminidase inhibitors.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПТИЧЬЕГО ГРИППА

Антелава Н.А., Антелава А.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

В обзоре рассмотрены руководства ВОЗ и данные литературы, касающиеся современных представлений об инфекции H5N1, клинических особенностях ее течения, обследования, лечения, мер предосторожности и профилактики, а также фармакодинамики и фармакокинетики основных препаратов против вируса гриппа. Рекомендуемые ВОЗ меры направлены на защиту людей от непосредственного контакта с инфицированной или предположительно инфицированной домашними и дикими птицами, а если все же такой контакт произошел - не допустить дальнейшего распространения инфекции и возникновения пандемии. Главным источником гриппа А(H5N1) у людей в Азии была инфицированная птица. Передача от человека к человеку аэрозольным путем пока не зарегистрирована, однако требуется постоянный мониторинг для идентификации любого повышения адаптации вируса к человеку. Птичий грипп А (H5N1) отличается от человеческого по путям передачи, тяжести болезни, патогенезу и, возможно, по ответу на лечение. Диагностика затруднена неспецифичностью первичных проявлений, в большинстве случаев, заболевание начинается с высокой лихорадки, симптомов поражения нижних дыхательных путей и лишь иногда с симптомов поражения верхних дыхательных путей. Респираторные симптомы со стороны нижних дыхательных путей, обычно присутствуют уже при обращении за помощью. Обычными признаками являются дыхательная недостаточность. Практически у всех

пациентов развивается пневмония. В отличие от заболевания, вызываемого вирусом человеческого гриппа А (H7), при птичьей гриппе А (H5N1) конъюнктивит наблюдается редко. У некоторых пациентов отмечается диарея, рвота, боль в животе, кровотечения из носа и десен. Водянистый понос, без крови и других воспалительных примесей при птичьей гриппе бывает чаще, чем при человеческом и может начаться за неделю до респираторных проявлений. В отличие от человеческого гриппа при птичьей гриппе большие вирусные титры могут быть в ротоглотке, а не в носу, анализ глоточных мазков и проб из нижних дыхательных путей может быть более чувствительным методом диагностики. Последние изоляты от людей резистентны к ингибиторам протеина М2 – амантадину и римантадину. Для лече-

ния и профилактики гриппа А (H5N1) рекомендовано применение этиотропной, противовирусной терапии - ингибиторов нейраминидазы – озелтамивира, занамивира. Лечение гриппа А (H5N1) комплексное и, наряду с противовирусной терапией, включает средства дезинтоксикационной и реанимационной терапии, антибиотики широкого спектра, а также другие средства патогенетической фармакотерапии и методов реанимации, направленной на поддержание дыхательной и полиорганной недостаточности. Патогенез заболевания характеризуется возникновением цитокинового взрыва, что должно быть учтено при проведении фармакотерапии.

Рецензент: д.м.н., проф. ????

Научный обзор

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ НА РУБЕЖЕ XX-XXI ВВ.

Метревели М.В., Телия А.З., Саакадзе В.П.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра аллергологии и иммунологии

Характерной чертой XX столетия оказалось постепенное снижение уровня инфекционных заболеваний, на фоне которого обозначилось неуклонное прогрессирующее увеличение частоты аллергических заболеваний во всем мире. Общеизвестно, что развитие аллергических заболеваний реализуется сочетанием генетических и средовых факторов. Это, прежде всего, относится к бронхиальной астме у детей, абсолютное большинство которых имеет наследственное предрасположение к аллергическим заболеваниям и признаки атопии. Как известно, при атопии характерна выработка реагинов. Однако сенсибилизация - это приобретенное состояние [12]. Поэтому определяющая роль в развитии аллергических заболеваний принадлежит средовым воздействиям, повышенной нагрузке организма аллергенами - животной, растительной и химической природы. Рост уровня аллергических заболеваний большинство исследователей связывает не только с длительным контактом человека с тем или иным аллергеном (иногда с их комплексом), но и с ухудшением экологической обстановки в окружающей среде, обусловленной индустриальной деятельностью людей [5].

Активное вмешательство стремительно развивающейся "большой химии" в быт и производство непо-

мерно увеличило число аллергизирующих веществ, оказывающих систематическое воздействие на организм человека в производственных и бытовых условиях. Широкое внедрение профилактических прививок, иммунной вакцинации, проводящиеся не всегда с учетом индивидуальных противопоказаний, а также принявших системный характер самолечения при острых респираторно-вирусных заболеваниях, болевых синдромах и других патологических состояниях с применением медикаментов, обладающих сенсибилизирующими свойствами, безусловно, в значительной мере способствуют аллергизации населения. Все возрастающий темп жизни с постоянными психо-эмоциональными нагрузками определяет тяжелый, подчас угнетающий эмоциональную сферу человека, фон, который в значительной мере способствует развитию сенсибилизации под влиянием комплекса неблагоприятных факторов окружающей среды. Важным фактором следует признать изменение качества продуктов питания, насыщенных консервантами, стабилизаторами, ароматизаторами и прочими добавками, многие из которых способствуют формированию, наряду с другими патологическими состояниями, вторичных иммунодефицитов. Вследствие развития иммунодефицитных состояний развиваются

и получают широкое распространение такие заболевания, как бронхиальная астма, атопический дерматит, поллинозы, аллергический ринит, профессиональные аллергозы и другие формы аллергической патологии, которые составляют 20-25% в общей структуре заболеваемости в ряде стран континента. Именно поэтому в странах с прозападным образом жизни распространенность аллергии в течение последнего полувека возросла в 2-3 раза, а сами заболевания приобрели характер эпидемии [13].

С учетом сложившихся экоситуаций в 80-х годах XX века акад. Петров Р.В. ввел понятие – "экологическая иммунология", создав новое направление в современной медицине. Установлено, что тяжелые металлы (свинец, ртуть, кадмий, кобальт, таллий, титан, вольфрам) вызывают развитие отчетливой иммуносупрессии. В крупных городах с металлургической промышленностью у детей обнаруживается угнетение иммунобиологической реактивности. В крупных промышленно-энергетических центрах признаки вторичной иммунной недостаточности выявляются у 47% детей [7]. Однако степень выраженности экологически обусловленной иммунной недостаточности у детей выражена более умеренно в сравнении с первичными наследственно обусловленными иммунодефицитными состояниями. Основными проявлениями иммунной недостаточности являются подверженность детей острым респираторно-вирусным инфекциям, повторным пневмониям, острым бронхитам и значительная распространенность среди них аллергических заболеваний - вдвое чаще в сравнении с детьми, находящимися на экологически благополучных территориях [8]. Иммунная недостаточность сопровождается не только повышенной заболеваемостью ребенка, но еще и большей продолжительностью заболевания с развитием частых осложнений, протекающих торпидно и плохо поддающихся антибактериальной терапии. Общим свойством отрицательного влияния тяжелых металлов на организм является их воздействие на иммунную систему, особенно в раннем детском возрасте.

Аллергическим заболеваниям особенно подвержены дети, поскольку в развивающемся детском организме иммунная система отличается физиологической незрелостью и значительно быстрее реагирует формированием атопического фенотипа на различные инфекционные агенты - вирусные, бактериальные, грибковые и проч., а также неинфекционные антигены - животной, растительной и химической природы [5]. Атопия представляет собой состояние, включающее сложный комплекс, основными компонентами которого в настоящее время признаются: повышенный синтез IgE, кожная гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов, обусловленные генными аберра-

циями, локализованными в ряде хромосом - 5, 6, 11, 13, и др. По этой причине у здоровых детей длительный контакт с малыми дозами аллергенов способствует развитию "естественной гипосенсибилизации" с формированием толерантности, среди детей с генетической готовностью к атопии - к развитию сенсибилизации с последующей манифестацией аллергических заболеваний. Процессам формирования сенсибилизации и развития аллергозов в значительной мере способствуют многочисленные неспецифические факторы, реализующие свои действия преимущественно в качестве адъювантов [6].

Наряду с этим, кожа и респираторный тракт детей подвержены действию поллютантов - загрязнителей атмосферного воздуха антропогенного происхождения, в результате трудовой деятельности человека в различных отраслях промышленности и сельского хозяйства. Смог, возникающий в процессе эксплуатации дорожного автотранспорта, насыщенный различными химическими выбросами металлургических производств, нефтеперерабатывающей промышленности, химических производств, теплоэлектростанций, заводов по утилизации отходов, угольных шахт и марганцевых рудников создают сложнейшую экологическую обстановку, распространяющуюся на селитебную зону - место постоянного обитания детского континента. Дополнительными источниками, создающими в крупных промышленных городах неблагоприятную экологическую ситуацию, являются различные источники ионизирующего и неионизирующего излучения, способствующие углублению иммунодефицитных дефектов, а также различные биодобавки к корму животных и домашних птиц, которые сами по себе являются сильными аллергенами, а через пищевые продукты, составляющие основной пищевой рацион детей (молоко и молочные продукты, мясо, яйцо), в значительной мере способствуют утяжелению клинического течения аллергозов среди детей с пищевой аллергией и атопическими состояниями иной этиологии [5,9].

Загрязнение окружающей среды оказывает влияние на различные уровни детского организма, способствуя индукции, манифестации и стабилизации в организме детей. Среди этих загрязнителей особое внимание уделяется высокой концентрации окислов азота, озона и летучих органических соединений. Особую роль патологии детей, связанной с экологическими нарушениями, отводят аллергическим заболеваниям, занимающих одно из первых мест в структуре детской заболеваемости в промышленно развитых регионах. В частности, бронхиальная астма у детей - экологически зависимое заболевание, поскольку фенотипическая реализация наследственной предрасположенности к этой патологии во всех случаях реализуется при воздействии факторов окружающей

среды. Особенно высока заболеваемость бронхиальной астмой среди детей, проживающих вблизи промышленных зон и автомагистралей. Одним из наиболее часто встречающихся загрязнителей воздушного бассейна является диоксид серы. Установлено, что сульфаты могут вызывать развитие бронхоспазма, крапивницы, дерматита, анафилактических реакций. Вместе с тем, в связи с выраженными антиоксидантными свойствами сульфатные добавки (двуокись серы, сульфат натрия, бисульфат калия, метабисульфаты калия и натрия) находят широкое применение в качестве консервантов продуктов питания, шипучих напитков, а также наполнителей лекарственных препаратов. Установлена роль сульфатных соединений в развитии бронхиальной астмы [9].

Среди факторов риска, формирующих состояние аллергии среди детей, особое место занимают слагаемые, определяющие пищевую аллергию, представляющую собой одну из наиболее актуальнейших проблем развития сенсibilизации в педиатрической практике. Пищевая аллергия является, первым по времени развития сенсibilизации, клиническим проявлением аллергоза у детей, играющим в дальнейшем важнейшую роль в формировании различных кожных, желудочно-кишечных и респираторных проявлений аллергии. Среди детей с аллергозами каждый четвертый предъявляет жалобу на признаки пищевой гиперчувствительности [14]. Исследователи сходятся во мнении, что частота пищевой аллергии и связанных с ней заболеваний отчетливо нарастает в индустриально развитых странах [17]. У большинства грудных детей, обнаруживающих отчетливые симптомы пищевой гиперчувствительности, по мере увеличения возраста формируется пищевая толерантность. Среди так называемых "главных" пищевых аллергенов выделяют восемь, обуславливающих развитие аллергических реакций в 85% случаев: коровье молоко, яйца, пшеница, соя, арахис, лесные орехи, рыба и морепродукты [15]. Аллергию к белкам коровьего молока рассматривают как модель пищевой аллергии, поскольку именно эти белки обычно являются первым пищевым продуктом, с которым контактируют грудные дети [10].

С точки зрения "иммунологической экологии" особая роль в развитии аллергии у детей, в частности бронхиальной астмы, в последние годы отводится экологии жилищ.

Проживание в запыленных, плохо проветриваемых, сырых помещениях оказывает существенное влияние на частоту сенсibilизации детей клещами домашней пыли, плесневыми грибами, другими бытовыми аллергенами, вызывая развитие бронхиальной астмы. Этому процессу способствует наличие в жилище большого количества ковров, мягкой мебели и других коллекторов пыли. Наличие в воздухе жилых по-

мещений большого количества домашней пыли, содержащей микроклещи рода *Dermatophagoides*, плесневые грибы и их споры, в значительной мере повышают риск формирования аллергических заболеваний у детей. Контакт с этими аллергенами в раннем детском возрасте играет главную роль в развитии бронхиальной астмы [4]. Массивная антигенная нагрузка на детей в первый год жизни в 5 раз повышает риск возникновения у них бронхиальной астмы в старшем возрасте. Частота выявления клещевой и грибковой сенсibilизации четко коррелирует с концентрацией этих аллергенов в воздухе жилищ. Установлено, что кожные пробы с экстрактом клещей домашней пыли достигает 85% среди детей, страдающих приступами астматического удушья. Высокие концентрации клещевых аллергенов у детей с атопией приводят к увеличению синтеза IgE в 7-11 раз.

В настоящее время признается, что в индустриально развитых странах от 2 до 15% всех случаев бронхиальной астмы имеют профессиональный генез и в конкретных случаях, при установленной этиологии профессиональной бронхиальной астмы (ПБА) определяются конкретные генетические факторы риска [1]. Так, при ПБА, вызванной натуральным шелком, факторами риска ее развития являются антигены HLA-A₁₁, HLA-B₈, HLA-B₁₈, и наличие гаплотипа A₂ B₂₁, а при ПБА, этиологически обусловленной марганцем, факторами риска развития данной патологии являются антиген HLA-B₁₂, фенотип A₉ A₂₈ и гаплотипы A₂ B₃₈, A₉ B₁₂, A₂₈ B₁₃. Вместе с тем установлено, что сравнительно легкое течение марганцевой ПБА ассоциируется с наличием в организме антигена HLA-B₃₅ и содержащими этот антиген фено- и гаплотипами, а фактором риска, определяющим утяжеление клинического течения марганцевой ПБА, является антиген HLA-B₄₁ [2].

Среди факторов, определяющих риск развития аллергии у детей особую роль играют те производственные аллергены, с которыми профессионально контактируют родители ребенка во время зачатия и внутриутробного его развития. Предположение основывается на статистических данных, согласно которым число детей с аллергическими заболеваниями в 2-12,5 раз меньше у родившихся до начала профессионального контакта их родителей с производственными аллергенами [10]. Среди прочих факторов риска аллергии, в частности, бронхиальной астмы, значимым фактором внешней среды остаются острые респираторно-вирусные инфекции, влияющие на развитие бронхиальной астмы и являющиеся триггером ее обострения [15,17].

Вместе с тем, следует учитывать мнение исследователей, которые среди маркеров, предрасполагающих детей к развитию бронхиальной астмы указывают конституцию ребенка, в частности, три конституциональ-

ные формы, способствующие манифестации бронхиальной астмы у детей: 1. атопическая конституция, обусловленная значительным числом перинатальных факторов, способствующих развитию сенсибилизации (аборты до беременности данным ребенком, злоупотреблением коровьим молоком в период лактации). БА в возрасте до 3-х лет манифестирует преимущественно в виде легкой или среднетяжелой формы, этиологически наиболее часто обусловленной пищевыми аллергенами; вегетативный статус: эутопия в покое; нормосимпатический тип вегетативной реактивности. 2. Паторецепторная конституция - с тенденцией преобладания в генезе болезни преимущественно неантигенных раздражителей; болезнь проявляется в возрасте 5 лет, часто обусловлена токсикозом беременности матери, курением и приемом во время лактации различных медикаментов; чаще течение более тяжелое (у 16% детей); вегетативный статус - ваготония в покое, гиперсимпатический тип реактивности. 3. Условно предрасполагающая конституция: характерно появление бронхиальной астмы в возрасте 4-х лет с преимущественно легким течением (у 55% детей) и максимальной частотой положительного реагирования на пылевые аллергены; в антенатальном периоде - большое число абортов при предшествующих беременностях у матерей, токсикозы беременности, употребление коровьего молока в период беременности - минимальное; вегетативный статус: эутопия в покое, нормативный тип вегетативной реактивности.

Учет предложенных типов конституциональной предрасположенности к бронхиальной астме у детей, характеризующиеся генетически детерминированными особенностями режима регуляции вегетативной нервной системы, функции внешнего дыхания и эмоционального статуса, позволят оптимизировать первичный прогноз бронхиальной астмы у детей путем выявления в детской популяции лиц с высоким риском развития этого заболевания для осуществления эффективной современной превенционной стратегии [3].

Анализ и синтез ретроспективной и текущей научной литературы и собственного опыта по вопросам выявления значения факторов риска в развитии аллергических заболеваний позволяет нам сделать следующие выводы: выявление риск факторов развития аллергических реакций позволяет реально осуществить активную профилактику аллергии задолго до рождения ребенка.

Семейный аллергологический анамнез - является оптимальным методом раннего выявления детей с высоким риском развития аллергических заболеваний.

Повсеместный рост распространенности аллергических заболеваний среди детей требует поиска путей их

профилактики, среди которых заслуживает особого внимания профессиональная деятельность родителей с учетом их производственного контакта с аллергенами.

ЛИТЕРАТУРА

1. ვ. სააკაძე. პროფესიული დაავადებები. - თბ.: "ზეკარი". - 2000. - 806 გ.
2. მ. ციმაკუროძე, ვ. სააკაძე. პროფესიული ბრონქული ასთმის პათოგენეზური პრევენცია. - თბ.: ზეკარი. - 2005. - 123 გ.
3. Балаболкин И.И. Профилактика респираторной аллергии у детей // Российский педиатрический журнал. - 2003. - №6. - С. 55-60.
4. Богорад А.Е., Мизерницкий Ю.Л., Бержец В.М., Кропотова И.С., Шандала М.Г., Емельянова О.Ю., Петрова Н.С., Каганов С.Ю. Экология жилища и бронхиальная астма у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000. - №3 - С. 21-24.
5. Гервазиева В.Б., Петрова Т.И. Экология и аллергические заболевания у детей // Аллергология и иммунология. - 2000. - том 1 - №1. - С. 101-108.
6. Гушир И.С. Индукция и регуляция синтеза Ig E. - Сборник трудов 2-го национального конгресса М.: РААКИ. - 1998. - С. 81-103.
7. Касохова А.Б. Нарушение иммунобиологической реактивности в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - №5. - С. 37-41.
8. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей // Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - М.: 1998.
9. Погомий Н.Н., Пампура А.Н., Чернова О.И. и др. Роль сульфитных соединений в течении бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1998. - №6. - С. 15-19.
10. Ревякина В.А., Гамалева А.В. Профилактика пищевой аллергии у детей с риском развития атопии // Лечащий врач. - 2006 - №1. - С. 41-43.
11. Саакадзе В.П. Клинико-гигиенические аспекты проблемы профессиональной бронхиальной астмы (на примере аллергии к натуральному шелку, табаку и марганцу) // Автореф. дисс... на д-ра мед. наук. - М.: 1979.
12. Студеникин М.Я., Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей. - М.: Медицина. - 1998. - 352 с.
13. Хайтов Р.М., Лусс Л.В., Арипова Т.У. и др. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 1998. - №9. - С. 58-69.
14. A.V. Allergy and allergic diseases. First of two parts // N. Eng. J. Med. - 2001. - N344. - P. 630-637.
15. Burks W., Helm R., Stanley S. et al. Food allergens // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. - 2001. - N1. - P. 243-248.
16. Gern J.E. Viral and bacterial infection in the development and progression of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. - 2000. - vol. 105. - N2. - P. 497-502.
17. Hill D.J., Hosking C.S., Heine R.G. Clinical spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment // Ann. Med. - 1999. - N31. - P. 272-281.
18. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma // Clin. Chest. Med. - 2000. - N21. - P. 301-313.

SUMMARY

RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN AT THE JUNCTION OF XX-XXI CENTURIES

Metreveli M., Telia A., Saakadze V.

Tbilisi State Medical University

Analysis of the scientific achievements of Allergology, Immunology, Genetics and Profpathology as well as scientific investigation the authors set categories of causes, characteristics and promoting factors, that cause progressive increase of allergic diseases and atopy in children. Allergic heredity plays significant role in the incidence of allergic diseases among children. The focus is made on development of toxicosis during the pregnancy, frequency of abortions, smoking and treatment with drugs during pregnancy and lactation, excessive consumption of cow milk during lactation. Numerous evidences confirm the negative role of high environmental pollution that is observed during the last decade in the increase of allergoses. Besides, it is worth mentioning that food and plant allergens greatly contribute in the development of allergens in children. Especial attention should be paid to the parents' professional activities in antenatal period of the fetus development, particularly, to their

professional contacts with the industrial allergens. Three constitutional types of children are discussed, based on them it is possible to make projections about development of different types of allergoses in children. The role of different chemical, biological and physical air pollutants is indicated in setting allergic status in children.

Conclusions made on the basis of the analysis of the existing information will help researchers and practicing physicians to prevent development allergic pathologies in children in antenatal period and later progressive of manifested disease by means of purposive, effective preventive measures and treatment complexes.

Key words: bronchial asthma, atopy, allergic dermatitis, eczema, polynosis, risk-factors, parents' speciality, heredity, genetics, prevention.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ НА РУБЕЖЕ XX-XXI ВВ.

Метревели М.В., Телия А.З., Саакадзе В.П.

Тбилисский государственный медицинский университет

На основании достижений современной аллергологии, иммунологии, генетики и профпатологии последовательно анализируются факторы риска, способствующие радикальному росту числа аллергических заболеваний среди детей. Приводятся данные, подтверждающие роль отягощенной аллергической наследственности, внешних средовых факторов - биологических, химических поллютантов, физических влияния внешней среды на формирование аллергии. Особое внимание уделяется вопросам внутриутробной сенсибилизации в период беременности матери, вредных ее привычек, пищевым злоупотреблениям, приему медикаментов. Подробно рассматривается влияние ведущих факторов пищевых аллергенов в развитии аллергии у детей. Описаны основные типы конституциональной предрасположенности детей к аллергии и роль генетических факторов в развитии аллергозов. Показана необходимость изучения роли контакта родителей с аллергенами при выполнении профессиональных обязанно-

стей. Сформированы основные положения по профилактике аллергии детской популяции.

Выявление риск факторов развития аллергических реакций позволяет реально осуществить активную профилактику аллергии задолго до рождения ребенка.

Семейный аллергологический анамнез - является оптимальным методом раннего выявления детей с высоким риском развития аллергических заболеваний.

Повсеместный рост распространенности аллергических заболеваний среди детей требует поиска путей их профилактики, среди которых особого внимания заслуживает профессиональная деятельность родителей с учетом их производственного контакта с аллергенами.

Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава

ВЛИЯНИЕ ФЕНОЛА НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У КРЫС

Арзиани Б.А., Микаберидзе К.Г., Талаквандзе Т.Г., Девдариани Р.Р., Гумбаридзе Н.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра медицинской химии;
Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра фундаментальной медицины*

Среди ксенобиотиков значимое место занимают фенольные соединения. Как оказалось, простые фенолы являются весьма распространенными и наиболее токсичными компонентами загрязнения воздуха, почвы и сточных вод [4,9]. Влияние катехоламинов и других эндогенных фенольных соединений и экзогенных растительных фенолов на животный организм изучено довольно хорошо [1,3]. Что касается экзогенных простых фенолов, а именно фенола, его влияние, в основном, изучено с точки зрения токсического воздействия на организм и установления предельно допустимых доз. При этом, как правило, эти эксперименты проводились в условиях очень низких концентраций ксенобиотиков и длительной (до нескольких месяцев) экспозиции. Интерес к этому вопросу вызвали опубликованные в последнее время научные труды, согласно которым продукты окислительного превращения фенола вызывают мутацию генов, лейкемию и другие злокачественные заболевания [6,7,10].

Целью данного исследования явилось установление влияния различных доз фенола на некоторые биохимические и морфологические показатели крови у крыс.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 30 белых крысах, самцах, весом 130-160 г. В организм животных фенол вводили интраперитонеально, в виде водных растворов. Биохимический и морфологический материал охватывает 5 групп опытов. Первая группа наблюдений представлена случаями, когда у крыс кровь забиралась без введения им какого-либо раствора. Вторая группа наблюдений представлена случаями, когда у крыс кровь забиралась спустя 3 часа после введения им 2-х мл физиологического раствора. Третья, четвертая и пятая группы наблюдений представлены случаями, когда кровь у крыс забиралась спустя 3 часа после введения им ксенобиотика в количестве, соответственно, 60 мг/кг, 125 мг/кг и 250 мг/кг веса животного.

Изучали влияние различных доз исследуемых фенолов на следующие биохимические показатели: количество глюкозы в крови, количество общего белка в сыворотке крови и количество β -липопротеинов, также, в сыворотке крови. Глюкозу определяли о-толуидиновым методом, общий белок - биуретовым методом, а β -липопротеины - методом Ледвиной [2]. Количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови определяли с помощью микроскопа (фирмы "Биолам").

Для исследования структурных показателей форменных элементов крови делались мазки, которые окрашивались по Андресу и затем просматривались в световом микроскопе типа Фотомикроскоп-III (фирмы "Opton", Германия).

Кровь из хвоста животных забиралась путем небольшого надреза. Каждая группа наблюдений включала в себя по шесть белых крыс.

Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента t_p при значении $p=0,5$ (95% доверительного интервала).

Результаты и их обсуждение. Известно, что увеличение концентрации введенного в животный организм фенола вызывает рост количества одного из основных продуктов детоксикации – глюкуронида [8], а синтез глюкуронидов в животном организме осуществляется из глюкозы.

Исходя из всего вышеизложенного, количество глюкозы в крови должно быть значительно уменьшено. Как показали данные эксперимента, по сравнению с контрольными вариантами (интактные и инъецированные физиологическим раствором крысы) количество указанного моносахарида в крови крыс уменьшается незначительно. При этом с повышением доз введенного в организм ксенобиотика, количество глюкозы в крови возрастает (диаграмма 1).

Как известно, во всех случаях шока (вызванного также токсическими веществами) концентрация катехоламинов в животном организме в первые же минуты резко возрастает, что, в свою очередь, становится причиной мобилизации гликогена и, как следствие, повышения количества глюкозы в крови [1]. Так как во всех группах опытов, кроме первой, шок, вызванный интраперитонеальным введением растворов в организм крыс, одинаково вызывал рост концентрации катехоламинов в крови, можно предположить, что в III-V группах опытов количественные изменения глюкозы были вызваны введенными в организм ксенобиотиками.

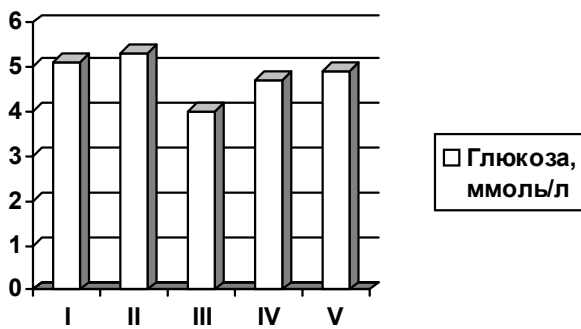


Диаграмма 1. Влияние фенола на количество глюкозы в крови

Как показали результаты экспериментов (диаграмма 2), количество общего белка в сыворотке крови крыс во всех опытах с применением фенола было меньше по сравнению с контрольными вариантами. При этом, чем больше количество введенного в организм ксенобиотика, тем меньше общего белка в сыворотке крови. Результаты проведенных нами ранее опытов с применением 1-6-¹⁴C-фенола [5] показали, что радиоактивность фракции биополимеров в крови довольно высокая. Учитывая, что ксенобиотик в этой фракции находится, в основном, в виде хинон-белкового комплекса, становится понятным уменьшение количества общего белка в сыворотке крови, инъецированной фенолом.

Несмотря на то, что довольно большое количество белка расходуется на конъюгацию с фенолом и полученного из него хинона, общий белок в сыворотке крови, по сравнению с контрольными вариантами, не так уж значительно уменьшен, что можно объяснить индукцией образования особых, т.н. "стрессорных белков" - значительного компонента адаптационного синдрома клетки [1].

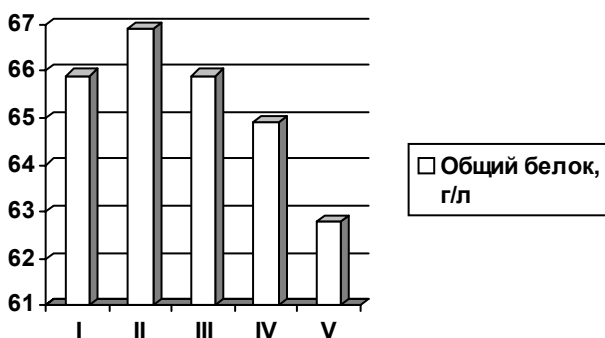


Диаграмма 2. Влияние фенола на общий белок в сыворотке крови

Известно, что липопротеины низкой и очень низкой плотности легко окисляются и, перемещаясь к стенкам

артерий, принимают непосредственное участие в формировании склеротических бляшек. Таким образом, продукты усиленной липопероксидации играют значительную роль в формировании тромбов. Большинство липидов в крови находится не в свободном виде, а в виде белково-липидных комплексов. β -липопротеины содержат почти 95% липидов и имеют низкую относительную плотность. Как известно, в результате стрессов, в животном организме происходит активирование пероксидного окисления липидов [1]. Этот процесс является лишь сигналом для мобилизации собственных защитных сил живой системы, которая стремится вернуть нарушенный гомеостаз в состояние равновесия.

Как показали результаты проведенных нами экспериментов (диаграмма 3), при интраперитонеальном введении в организм крыс фенола, количество β -липопротеинов в сыворотке крови, по сравнению с контрольными вариантами, растет. Очевидно, радикалы, образованные в результате окислительных превращений фенола, вносят определенный вклад в процесс активации пероксидного окисления липидов.

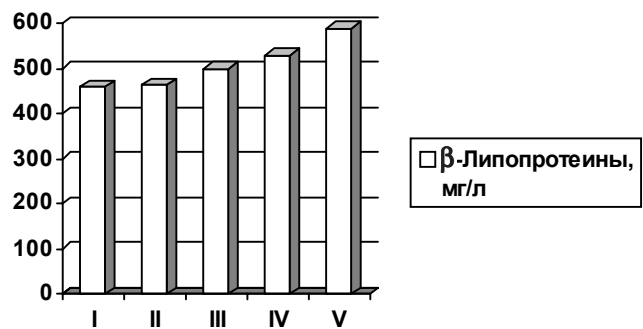


Диаграмма 3. Влияние фенола на β -липопротеины в сыворотке крови

Исходя из того, что изменение некоторых биохимических показателей крови связано со стрессами, вызванными воздействием фенола на животный организм. Нами изучалось влияние указанного ксенобиотика на структурные показатели форменных элементов крови.

Данные, полученные в первой и второй группах опытов, указывают на то, что структурные показатели форменных элементов крови животных указанных групп почти идентичны.

В третьей группе опытов (фенол вводили в дозе 60 мг/кг) исследования показали следующие результаты: на фоне появления небольшого числа акантоцитов, уменьшение нормоцитов, по сравнению с контрольными вариантами (первая и вторая группы опытов), было незначительным. Макро- и микроциты, а также клетки-тени были единичными (таблица). Отмечалась адгезия с дру-

гими форменными элементами крови. Тромбоциты образовывали "биологическую сетку"; по сравнению с контрольными вариантами, число зрелых форм было в большем количестве. Разрушенных клеток нейтрофилов не обнаруживалось. В сегментах их ядер превалировал эухроматин. Среди лимфоцитов увеличивалось количество малых форм, при слабой адгезии клазматоз не наблюдался, разрушенных клеток не отмечено.

При увеличении дозы ксенобиотика до 125 мг/кг (четвертая группа опытов) среди эритроцитов увеличилось число акантоцитов и еще больше уменьшалось количество нормоцитов, что указывает на интоксикацию и снижение защитных проявлений (таблица). Отмечалось большое число эритроцитов со средним и малым диаметрами центральных неокрашенных мест; выявлялись разрушенные клетки нейтрофилов и лимфоцитов. "Биологическая сетка" тромбоцитов не наблюдалась.

рофилов и лимфоцитов. "Биологическая сетка" тромбоцитов не наблюдалась.

В пятой группе наблюдений исследования показали, что фенол в дозе 250 мг/кг приводит к значительному росту числа акантоцитов (таблица), снижению площади центральных неокрашенных мест на поверхности эритроцитов, отсутствию "биологической сетки" тромбоцитов и росту гигантских их форм. Что касается нейтрофилов, выявляется рост гетерохроматина в сегментах ядра (что указывает на заметное снижение защитных способностей), большое число разрушенных клеток, пикноз сегментов ядра, значительное снижение адгезии и клазматоза. Со стороны лимфоцитов наблюдается рост гетерохроматина в ядре, пикноз ядра, значительное снижение явлений адгезии и клазматоза, рост числа разрушенных клеток.

Таблица. Структурные показатели форменных элементов крови

Введенное вещество	Эритроциты					Тромбоциты					Нейтрофилы			Лимфоциты		
	Нормоциты	Макроциты	Микроциты	Клетки-тени	акантоциты	Юные формы	зрелые формы	старые формы	Дегенер. формы	Гигант. Формы	I-го порядка	II-го порядка	III-го порядка	Малые формы	Средние формы	Больш. формы
-	94±22	0,13±0,1	1±0,2	-	0,5±0,01	71±1	16±2	10,5±0,3	2±0,1	62±2	38±4	-	72±4	16±1	12±2	
физиол. р-р	93±12	0,24±0,2	1±0,1	-	0,4±0,01	68±4	15±1	10±1	6,6±0,02	50±3	50±4	-	70±2	20±1	10±1	
Фенол	III	77±6	0,26±0,1	6±0,1	4±0,2	1±0,02	78±2	8±1	10±1	3±0,2	61±3	39±7	-	72±4	18±2	10±2
	IV	70±14	0,27±0,3	2±0,4	19±2	1±0,2	72±3	12±1	10±2	5±0,2	60±6	40±5	-	68±3	18±2	14±1
	V	66±33	0,17±0,2	1±0,02	23±3	2±0,01	70±3	10±1	13±2	5±0,1	57±6	43±4	-	62±3	20±1	18±2

Проведенные нами экспериментальные исследования методом морфологического анализа по изучению действия различных доз ксенобиотика на организм животного выявили значимость дозы и особенность ее действия на форменные элементы крови. Высокие дозы фенола оказывали тормозящее действие на защитные проявления со стороны форменных элементов крови. На этот факт указывает значительный рост числа акантоцитов, снижение площади центральных неокрашенных мест на поверхности эритроцитов, отсутствие адгезии и клазматоза, "биологической сетки" в тромбоцитах, рост разрушенных нейтрофилов и лимфоцитов, превалирование гетерохроматина в ядрах нейтрофилов и лимфоцитов, темная окраска цитоплазмы и др. Малая доза исследуемого ксенобиотика приводила к росту защитных проявлений; наблюдались: рост числа нормоцитов, резкое снижение числа акантоцитов, незначительный рост числа микроцитов, появление адгезии.

Из полученных данных следует, что защитные возможности организма различны и строго дифференцированы в зависимости от дозы ксенобиотика. В первую очередь, это касается эритроцитов и тромбоцитов. Рост процентного соотношения числа эритроцитов с большим диаметром центральных неокрашенных мест указывает на увеличение адсорбции введенного в организм животного ксенобиотика. Известно, что защитные проявления форменных элементов крови отражают общую иммунную функцию организма, которая, исходя из результатов исследования, особенно хорошо представлена при введении в организм малой дозы фенола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Сутковой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – Киев: "Чернобыльинтеринформ". - ч. I, - 1997. - 203 с.
2. Кушманова О.Д., Ивченко Г.М. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. - М.: "Медицина". – 1983. - 272 с.

3. Рамвелл П.В., Шеррат Г.С.А., Леонард В.Е. Физиология и фармакология фенольных соединений в животных организмах. // В кн.: Биохимия фенольных соединений. п/р Харборна Дж.). - М.: "Мир". - 1968. - С. 355-392.
4. Aboul D.O. Phenolic compounds in two different coastal environments // Fresenius Environ. - 1996. - N5 - P. 264-269.
5. Arziani B., Thalakvadze T., Chikhladze Ts., Kobakhidze M. Biodegradation of some exogenous phenols in rats // Bulletin of the Georgian Academy of Sciences. - 2002. - N1. - P. 116-119.
6. Bukowska B., Kowalska S. Phenol and catechol induce pre-hemolytic and hemolytic changes in human erythrocytes // Toxicology Letters. - 2004. - N1. - P. 73-84.
7. Gaskell M., McLuckie K.K., Farmer P. Genotoxicity of the benzene metabolites para-benzoquinone and hydroquinone // Chemo-Biological Interactions. - 2005. - N153-154 - P. 267-270.
8. Mehta R., Hirom P.C., Millburn P. Influence of dose on the pattern of conjugation of phenol and 1-naphthol in non-human primates // Xenobiotica. - 1978. - N7. - P. 445-452.
9. Patnaik P., Khoury J.N. Reaction of phenol with nitrite ion: pathways of formation of nitrophenols in environmental waters // Water Research. - 2004. - N1. - P. 206-210.
10. Westerhof W., Kooyers T.J. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk // Journal of Cosmetic Dermatology. - 2005. - N2. - P. 55-59.

SUMMARY

INFLUENCE OF PHENOL ON BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL INDICES OF BLOOD IN RATS

Arziani B., Mikaberidze K., Thalakvadze T., Devdariani R., Gumbaridze N.

*Department of Medical Chemistry, Tbilisi State Medical University;
Department of Fundamental Medicine, Tbilisi State Medical Academy*

Influence of different doses of phenol on some biological and morphological indices of rat blood was studied. It has been established that glucose and total protein concentration decreased, but β -lipoprotein concentration increased in response to intraperitoneal injection of xenobiotic.

The morphological study of structural indices of blood formed elements has demonstrated that intensively of the

defensive response of blood formed elements was phenol dose-dependent.

It has been established that major concentration of above-mentioned xenobiotic generate destruction of blood formed elements.

Key words: phenol, glucose, protein, β -lipoprotein, formed element.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ФЕНОЛА НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У КРЫС

Арзиани Б.А., Микаберидзе К.Г., Талаквандзе Т.Г., Девдариани Р.Р., Гумбаридзе Н.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра медицинской химии;
Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра фундаментальной медицины*

Изучено влияние различных доз фенола на некоторые биохимические и морфологические показатели крови у крыс. Установлено, что при интраперитонеальном введении в животный организм ксенобиотика концентрации глюкозы и общего белка в крови уменьшаются, а β -липопротеинов - увеличиваются.

Морфологическое исследование структурных показателей форменных элементов крови выявило, что интенсивность защитных проявлений форменных элементов крови зависит от дозы введенного крысам ксенобиотика. Установлено, что большая концентрация вышеуказанного ксенобиотика вызывает структурные разрушения форменных элементов крови.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава

НАРУШЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛИМЕНТАРНОМ ОЖИРЕНИИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Чанадири Т.В., Есаиашвили М.В., Чхиквишвили И.Д.

НИИ медицинской биотехнологии АН Грузии

Причинно-следственная взаимосвязь ожирения и метаболических нарушений, в том числе липидного обмена и метаболизма печени, определяет значимость этой проблемы. ВОЗ определяет ожирение, как “новую неинфекционную эпидемию XXI века”. Учитывая высокие темпы роста заболеваемости этой патологией во всем мире и множество известных и нововывявленных осложнений, которые действуют на качество жизни человека, ожирение является источником значительных медико-экономических потерь. По рекомендации ВОЗ ожирение требует активного внимания, разработки эффективной стратегии профилактики и новых подходов медикаментозной терапии [7].

Ожирение меняет метаболические и эндокринные функции жировой ткани и ведет к увеличению выделения свободных жирных кислот, провоспалительных агентов и гормонов, которые запускают патофизиологические механизмы ее дальнейших осложнений [9]. Среди этих механизмов в последние годы активно рассматривается “окислительный стресс” - процесс свободнорадикального окисления макромолекул клетки (ДНК, липидов мембран и др.), вызванный гиперпродукцией свободных радикалов и связанным с ним перекисным окислением липидов (ПОЛ). Множество современных исследований в этом направлении связано с развитием представлений об “окислительном стрессе”, как о достаточно универсальном патофизиологическом механизме повреждения клеток и тканей во всем организме, включая и печень [1,4]. В связи с этим, внимание ученых привлекает возможность использования природных антиоксидантов. С этой точки зрения особый интерес вызывают катехины зеленого чая [3].

Целью исследования явилось установление изменений метаболизма печени и развившихся в ней процессов свободнорадикального окисления при алиментарном ожирении и возможности их коррекции посредством катехинов зеленого чая, обладающих антиоксидантным эффектом.

Материал и методы. Эксперименты проведены на половозрелых беспородных белых крысах (n=20) весом 180-200 г. Контрольные животные в течение 7-и недель питались стандартной пищей для грызунов "Puruna Rodent Chow" ad libitum (I группа). С целью накопления лишнего веса, животных II группы кормили высококалорийной пищей (ВКП) ad libitum, которая состояла из 44%

сладкого концентрированного молока, 47% пищи для грызунов "Purina Rodent Chow", 8% растительного масла и 1% растительного крахмала (диета № С11024, Research Dietes, New Brunswick, NJ). Животные III группы в течение 3-х недель содержались на ВКП, а в течение последних 4-х недель одновременно с ВКП получали раствор катехинов зеленого чая, внутримышечно, в дозе 15 мг/кг. Животные всех групп получали воду ad libitum. В конце эксперимента животные взвешивались и забивались под действием эфирного наркоза.

Исследования методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) проводились на радиоспектрометре РЭ 1307 (Россия) с частотой микроволнового излучения 9,77 GHz, снабженном компьютерной программой накопления сигналов. С целью определения содержания липопероксидов в печени применялись спин-ловушка α -фенил-tert-бутилнитрон (PBN) (SIGMA). PBN вводили в хвостовую вену крыс в дозе 50 mM за 10 минут до умерщвления животных. Спектры ЭПР O_2^- и LOO регистрировались при комнатной температуре при значении микроволновой мощности 20 мВт.

Для определения содержания свободного оксида азота в печени крыс использовали спин-ловушку диэтилдитиокарбамат натрия (DETC) (SIGMA). DETC (500 мг/кг) и Fe^{2+} -цитрат (50 мг $FeSO_{4+} \cdot 6H_2O + 250$ мг цитрата натрия kg^{-1}) вводили в хвостовую вену крыс в дозе 50 мг/кг за 10 минут до умерщвления животных. Спектры ЭПР комплексов $NO-Fe^{2+}-(DETC)_2$ регистрировались при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 20 мВт.

Активность ферментов аланинаминотрансферазы (ALT) и аспаратаминотрансферазы (AST) определяли методом спектрофотометрии на спектрофотометре СФ-46 ЛОМО.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением стандартного статистического метода, достоверная оценка разницы производилась по критерию t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные о состоянии парамагнитных центров печени крыс трех групп: контрольной (I), находящихся на высококалорийной диете (II) и получавших на фоне ВКД катехины зеленого чая (III), приведены в таблице.

Таблица. Показатели парамагнитных центров (Гм/кг) печени крыс

Группы	NO	LOO [·]	цит. P-450	Mn ²⁺	HbNO	FeSNO	FeS	Св.р.	
								I	ΔH (Гс)
Контроль n=6	16,0±0,8	-	10,0±0,7	-	-	-	14,0±0,8	9,0±0,4	11,0±0,5
ВКД n=7	14,5±0,5 p>0,1	4,3±0,9	7,6±0,5 p<0,001	-	-	-	10,7±0,6 p<0,001	7,0±0,5 p<0,001	10,5±0,5 p>0,1
ВКД+катехины n=7	15,0±1, 2p>0,1	-	11,0±0,7 p>0,1	-	-	-	12,0±0,7 p>0,1	8,0±0,7 p>0,1	11,0±0,5 p>0,1

Как следует из данных таблицы, в группе животных, находящихся на ВКД (II), в спектре ЭПР печени выявлены значительные изменения по сравнению с контрольной группой (I): снижение интенсивности сигналов ЭПР свободных радикалов и FeS-центров NADH-дегидрогеназы, а также уменьшение интенсивности ЭПР сигнала феррицитохрома P-450.

Эти результаты позволяют предположить, что в клетках печени крыс, находящихся на ВКД (II), наблюдается уменьшение интенсивности цепи электронного транспорта митохондрий на участке NADH-убихинон-оксидоредуктаза и электроннотранспортной цепи монооксигеназной системы митохондрий. Вышеуказанные изменения ведут к снижению интенсивности процессов окисления свободных жирных кислот, что сопровождается их накоплением в печени [3,6].

Считается, что во время алиментарного ожирения повышается поступление свободных жирных кислот алиментарного происхождения в печень. Гидролизированные в тонкой кишке при содействии липаз и ресинтезированные в энтероцитах в виде хиломикрон и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), они доставляются в различные ткани и клетки организма. Из неадипозных тканей печеночная ткань принимает самое активное участие в обмене липидов и избыточная часть соединений этого класса концентрируется в гепатоцитах, где они в матриксе митохондрий подвергаются в-окислению. Будучи высокорективными соединениями, свободные жирные кислоты в избытке ингибируют активность транслокатора аденозинных нуклеотидов и, тем самым, препятствуют транспорту необходимого количества аденозин дифосфорной кислоты в митохондриях способствуют снижению интенсивности окислительного фосфорилирования и замедлению сопряженного с ним переноса электронов в цепи митохондрий [3], выявленному нами методом ЭПР (таблица). В результате замедления работы цепи электронного транспорта митохондрий увеличивается вероятность утечки неспаренных электронов и образования супероксидрадикалов.

Хроническая продукция реактивных форм кислорода при ожирении способствует интенсификации процессов свободнорадикального окисления и развитию окислительного стресса в организме. Последнее обстоятельство подтверждается появлением в спектре ЭПР печени сигналов спин меченных липопероксидов (LOO[·]), которые являются продуктами пероксидного окисления фосфолипидов мембран.

Под действием инъекций катехинов зеленого чая, которые обладают антиоксидантной активностью, в печени нормализуется работа цепи электронного транспорта в митохондриях и митосомах, снижается интенсивность процессов пероксидации (таблица), о чем свидетельствует повышение до контрольных параметров интенсивности сигналов ЭПР FeS-центров NADH-дегидрогеназы и ЭПР сигнала феррицитохрома P-450, а также исчезновение сигналов LOO[·].

Анализ данных литературы [6,8], результатов наших предыдущих [2] и настоящих исследований позволяет заключить, что катехины зеленого чая способствуют нормализации параметров липидного обмена и окислительного метаболизма в организме. Нормализация липидного обмена обеспечивает снижение повреждающего действия свободных жирных кислот на цепь электронного транспорта митохондрий и митосом, восстановление сопряженности процессов окислительного фосфорилирования и переноса электронов. Тем самым катехины корректируют процесс окислительного стресса при алиментарном ожирении. Последнее обстоятельство способствует сохранению структуры и функций гепатоцитов и всех заинтересованных клеток и тканей организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкина Н.Ю. Все ли мы знаем о лечебных возможностях антиоксидантов? // РМЖ. – 2000. - т.8 – С. 4.
2. Чанадири Т., Саникидзе Т.В., Датунашвили И.Т. Эффективность катехинов зеленого чая при коррекции алиментарного ожирения в эксперименте // GMN. – 2005. N 9(126). – С. 61-63.
3. Bakker S.J., Ijzerman R.G., Teerlink T., Westerhoff H.V., Gans

- R.O., Heine R.J. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction and beta cell failure? // *Atherosclerosis*. – 2000. – N148. – P. 7-21.
4. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2004. – N114 – P. 1752-1761.
5. Homma Y., Kondo Y., Kaneko M., Kitamura T., Nyu W.T., Yanagisawa M., Yamamoto Y., Kakizoe T. Promotion of carcinogenesis and oxidative stress by dietary cholesterol in rat prostate // *Carcinogenesis*. – 2004. – P. 345-378.
6. Murse T., Haramizu S., Shimotoyodome A., Nagasawa A., Tokimitsu I. Green tea extract improves endurance capacity and increases muscle lipid oxidation in mice // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – N288. – P. 708-715.
7. Obesity epidemic puts millions at risk from diseases (press release) // Geneva: World Health Organization – 2002. – N12. – P. 46.
8. Raedestorff D.G., Schlachter M.F., Elste V., Weber P. Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats // *J. Nutr. Biochem.* – 2003. – N14. – P. 326-332.
9. Weisberg S. Et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *Columbia Univ. J. Clin. Invest.* – 2003. – P. 112.

SUMMARY

DISORDERS OF LIVER OXIDATIVE METABOLISM DURING EXPERIMENTAL OBESITY

Chanadiri T., Esaiashvili M., Chkhikvishvili I.

Research Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia

Evidence of cause-and-effect relation between obesity and severe metabolic disorders, including damages of lipid exchanges and liver metabolism, indicate to the significance of this problem for current medicine. Obesity alters adipose tissue metabolic and endocrine function and leads to an increased release of free fatty acids, that contribute to the obesity associated complications. The aim of our study was the investigate liver oxidative metabolism disorders during obesity and appreciation of possibility of correction of this disorders by green tea catechins.

During experiments decreasing of intensity of electron transport chain in liver mitochondria has been revealed. That increases possibility of uncoupled electrons leakage and formation of superoxyde radicals. Chronic production of reactive oxygen species during obesity promotes the intensification of free radical processes, developing of oxidative stress and appears by lipoperoxyl radical's formation in liver. That indicates to the changes of membrane' selectively permeability and homeostasis disorders in liver. Under the influence of green tea catechins the mitochondrial and microsome electron transport chain disorders restores and intensity of peroxidation decreases.

Key words: oxidative metabolism, liver, obesity.

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛИМЕНТАРНОМ ОЖИРЕНИИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Чанадири Т.В., Есаиашвили М.В., Чхиквишвили И.Д.

НИИ медицинской биотехнологии АН Грузии

Целью исследования явилось изучение изменений окислительного метаболизма печени при алиментарном ожирении и возможности его коррекции посредством катехинов зеленого чая. Показано, что в печени при экспериментальном ожирении имеет место снижение интенсивности переноса цепи электронов в цепь митохондрий, что обуславливает увеличение вероятности утечки неспаренных электронов и образование супероксид-радикалов. Хроническая продукция реактивных форм кислорода при ожирении способствует интенсификации процессов свободнорадикального окисления, развитию окислительного стресса в организме и подтверждается появлением в спектре ЭПР печени продуктов пероксидного окисления фосфолипидов мембран, сигналов спинмеченных липопероксидов. Под действием инъекций катехинов зеленого чая в печени нормализуется работа цепи электронного транспорта в митохондриях и микросомах, снижается интенсивность процессов перексидации.

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

ДИНАМИКА АДСОРБЦИИ ТРАЗОДОНА НА ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ

Мелкадзе О.О., Зурабашвили З.А.

НИИ психиатрии им. М. Асатиани, г. Тбилиси

За последнее десятилетие, внимание к фармакокинетике антидепрессантов и анксиолитиков необычайно расширилось. Появились работы, посвященные механизму действия этой исключительно важной для теоретической и практической медицины группы психотропных препаратов. К основным методологическим проблемам, связанным с изучением антидепрессантов и анксиолитиков относят, с одной стороны – установление существования причинной связи между биохимическими изменениями в обмене нейромедиаторов и с другой - причинно-следственных связей в редукции депрессивной симптоматики [1,5].

Для решения этого вопроса принято изучать, с одной стороны, характер фармакокинетики антидепрессантов, а с другой - проводить определение концентраций моноаминов и продуктов их биотрансформации в биологических жидкостях (кровь, моча), а также содержания моноаминов в отдельных морфо-функциональных образованиях мозга в условиях острого или хронического эксперимента [8]. Принято считать, что функциональное состояние моноаминергических систем мозга четко отражает механизм действия анксиолитика или антидепрессанта в субстратах цельного мозга [9].

Из антидепрессантов, обладающих также анксиолитическим действием, наиболее широко используется амитриптилин и тразодон. Несмотря на многочисленные исследования тразодона, вопросы фармакокинетики и фармакодинамики его действия окончательно не выяснены [2].

Считается общепринятым, что тразодон в процессе метаболизма не образует фармакологически активных дериватов, метаболизирует в организме сравнительно просто с образованием нескольких окисленных форм, которые также, как и неизмененная форма тразодона, активно связывается с белками крови (альбуминовые и глобулиновые фракции). Тразодон обладает ярко выраженным гидрофобным свойством, легко адсорбируется белковыми молекулами крови, которые являются его основным транспортным фактором.

Целью исследования явилось в условиях острого эксперимента определить ролевое участие альбуминовой и глобулиновой фракций супернатанта и сыворотки крови в процессах связывания, трансформации и элиминации тразодона.

Материал и методы. Для решения указанной задачи были проведены следующие исследования: после одноразовой инъекции 1,0% 5,0 мл тразодона определен характер фармакокинетики неизмененной и окисленной форм тразодона в сыворотке крови и смывом с поверхности эритроцитов супернатанте.

Эксперименты проведены на 16-и половозрелых собаках приблизительно одинакового веса ($12,5 \pm 2,5$ кг). Весь материал разделен на две группы наблюдений: I группа – 8-и собакам одноразово в/м вводили тразодон в дозе 1,0%-5,0 мл. Суточное распределение составляло 0,08 мг/кг, определяли его фармакокинетику в сыворотке крови.

II группа – 8-и собакам одноразово в/м вводили тразодон в дозе 1,0%-5,0 мл. Суточное распределение составляло 0,08 мг/кг, определяли его фармакокинетику в смывом с поверхности эритроцитов супернатанте.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (Millipor Waters PPU-22) [3] определялись уровни неизмененной и окисленной форм тразодона в сыворотке крови и смывом с поверхности эритроцитов супернатанте [7]. Наблюдения проведены в следующей последовательности: спустя 30, 60, 120 минут и 4, 6, 8 и 9 часов после внутримышечного введения. Все полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики и оценивались по Стьюденту.

Результаты и их обсуждение. Известно, что тразодон селективно ингибирует захват серотонина синаптическими головными мозга и потенцирует изменения поведенческих реакций, индуцируемых прекурсором серотонина 5-гидрокситриптофаном [6]. Тразодон также блокирует альфа-аденорецепторы [4,10].

Проведенные нами исследования показали, что тразодон после в/м инъекции быстро всасывается в организме. Его максимальная концентрация (C_{max}) наступает через один час после в/м инъекции (T_{max}), а процесс элиминации имеет двухфазный характер. $T_{1/2}$ первой фазы наступает через 4,0 часа после введения, тогда как $T_{1/2}$ второй фазы намного позднее - только через 8 часов после начала эксперимента (таблица).

Таблица. Уровень trazодона (нг/мл) в смыве с поверхности эритроцитов супернатанте и сыворотке крови собак

Субстрат анализа	Время						
	Минуты			часы			
	30	60	120	4,0	6,0	8,0	9,0
Суммарный уровень в сыворотке	10,0±0,6	18,4±0,8	16,5±0,8	10,3±0,9	7,4±0,6	5,1±0,3	3,0±0,2
Неизменная форма	6,1±0,1	12,5±0,6	14,1±0,9	7,2±0,7	6,4±0,4	3,0±0,5	1,2±0,3
Окисленная форма	3,8±0,3	6,0±0,4	1,9±0,2	2,3±0,1	0,9±0,1	1,8±0,1	1,4±0,2
Суммарный уровень в супернатанте	7,1±0,9	14,9±0,8	14,0±0,9	6,2±0,7	5,1±0,4	4,8±0,2	3,1±0,1
Неизменная форма	4,2±0,2	11,1±0,8	10,4±0,7	3,1±0,3	2,1±0,1	2,0±0,1	1,5±0,09
Окисленная форма	3,0±0,1	2,9±0,2	3,1±0,2	2,9±0,1	2,1±0,1	1,9±0,1	1,7±0,2

Таким образом, проведенные исследования показывают, что фармакокинетика неизменной и окисленной форм trazодона во многом отличается. Суммарный уровень в сыворотке всегда в несколько раз превышает суммарный уровень препарата в смыве с поверхности эритроцитов супернатанте. В то время уровень окисленной формы trazодона, видимо, более активно адсорбируется белковыми фракциями супернатанта. В отличие от окисленной формы, неизменная форма препарата в большей степени адсорбирована с белковыми фракциями сыворотки крови.

Полученные данные имеют не только теоретическое, но и большое практическое значение. Имея представление о фармакокинетике препарата и его распределении среди отдельных компонентов крови, лечащему врачу не приходится интуитивно выбирать дозу и назначать режим приема препарата. Объективное представление о распределении trazодона в биологических тканях является важным также в деле предикции анксиолитиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Аршевский В.В. Вопросы психофармакологии. - М.: 1997. - С. 214.
2. Hoffman L. Chromatography of antidepressant treatment // Y. Chromatogr. Syms. - 1994. - N87. - P. 99-100.
3. Pelkenon O. Studies of Drug Metabolizing in blood // Arch. Int. Pharmacolog. - 2002. - v.4. - P. 167-188.
4. Zharkovsky A.M. Change of dopamine receptors sensitivity of repeated organic drugs administration // Elsevier Publ. Cn. Amsterdam. - London. - N198. - P. 138.
5. Зурабашвили З.А. Определение антидепрессантов в супернатанте и сыворотке крови больных. - Науч. конф. невропатологов и психиатров. - Тб.: 1999. - С. 64-68.
6. Fisher L. An Introduction in gel chromatography. - New-York: Elsevier. - 2003. - P. 146.
7. March W.H. Proteins in Biological Fluids // Y. Chromatogr. Library Series. - 1999. - vol. 5. - P. 172-189.
8. Kremmer Y., Boross L. Liquid chromatography biochemical and biomedical application. - New-York: Academic Press. -

1999. - P. 347.

9. Frisch A., Gazitt V. Metabolical control of psychotropic Drugs by Chromatography // Y. Biolog. Chromatogr. Appl. - 1999. - vol. 6. - P. 372-38.

10. Zurabashvili Z.A. Simultaneous HPLC-analysis of psychotropic compounds from various classes // Y. Chromatography scienc. - 1998. - vol. 146. - P. 340-350.

SUMMARY

DYNAMICS OF TRAZODONE ADSORPTION ON THE SURFACE OF ERYTHROCYTES

Melkadze O., Zurabashvili Z.

M. Asatiani Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Trazodone were investigated by HPLC chromatography in the blood plasma and in the erythrocyte supernatant. Two groups of samples (plasma and supernatant) were monitored. The drug was administered to adult dogs and the blood samples were collected for further analysis following 10, 20, 60 min. and 4,0; 6,0 and 8,0 hours since the injection.

Metabolism of dopamine and homovanilic acid is closely dependent on the pharmacokinetic of Trazodone. Concentration of homovanilic acid in the blood and supernatant is synchronized with the course of pharmacokinetics of psychotropic preparation. Pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches were used in the experiments.

Effective action of psychotropic drugs is impossible without extensive knowledge of their pharmacokinetics and pharmacodynamics. They are concerned with the need to determine concentration in body fluids. Experimental study was performed in the adult dogs.

Adsorption dynamics of trazodone on the surface of erythrocytes was studied and comparison of the obtained data with the character of pharmacokinetics of trazodone in plasma was performed.

Key words: trazodone, adsorption, surface of erythrocytes.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА АДСОРБЦИИ ТРАЗОДОНА НА ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ

Мелкадзе О.О., Зурабашвили З.А.

НИИ психиатрии им. М. Асатиани, г. Тбилиси

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определен уровень тразодона и его дериватов (окисленные формы) в смыве с поверхности эритроцитов супернатанте, а также плазме крови. Исследования проведены в условиях острого эксперимента на половозрелых собаках, которым внутримышечно вводили препарат в дозе 1,0% 5,0мл. Проведено сравнение полученных данных хроматографическим

анализом плазмы. Показана высокая заинтересованность альбуминовой и глобулиновой фракции смыва с поверхности эритроцитов супернатанта в связывании окисленных форм препарата.

Кинетика концентрации окисленных форм тразодона (кислые метаболиты) значительно отличается от кинетики его неизменной формы. Альбумины и, в не большом количестве, β -глобулины способны связывать неизменную форму тразодона. Окисленный метаболит препарата незначительно гидрофилен. Адсорбированные на поверхности эритроцитов тразодон и его метаболиты по разному переходят из одной фазы в другую, поддерживая общее равновесие концентрации препарата в организме.

Рецензент: д.м.н., проф. К.Н. Надарейшвили

Научная публикация

ОСОБЕННОСТИ HLA-ФЕНОТИПА У БОЛЬНЫХ С НЕКОТОРЫМИ ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Курдгелія М.Р., Лобжанидзе Т.В.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней

Известно, что антигены (АГ) системы HLA (Human Leukocyte Antigens) являются продуктами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), так как эволюция закрыла единичный участок тесно сцепленных генов гистосовместимости, продукты которых на поверхности клеток обеспечивают мощный барьер при аллотрансплантации [5,8].

У человека ГКГ (MHC - Major Hystocompetibility Complex) названы генами HLA.

АГ HLA картируются на коротком плече 6-й хромосомы и занимают менее двух сантимогран. Молекулы класса I, экспрессируемые практически всеми клетками, содержат одну тяжелую и одну легкую полипептидную цепи и являются продуктами редуцированных локусов: HLA A, HLA B и HLA C, молекулы класса II, экспрессия которых ограничивается В-лимфоцитами, моноцитами и активированными Т-лимфоцитами, содержат две полипептидные цепи (α и β) неравной величины и являются продуктами нескольких тесно сцепленных генов, в сумме обозначаемых как зона HLA D (локусы DR, DQ, DP). Молекулы класса III представляют собой компоненты комплемента C4, C2 и Bf [5,7].

Молекулы классов I и II образуют комплекс с псевдоантигеном (антиген гистосовместимости и псевдоантиген) который распознается Т-лимфоцитами, имеющими соответствующий рецептор для антигена. Распознавание "своего" и "не своего" при запуске и в эффекторной фазе иммунного ответа непосредственно направляются молекулами I и II классов. Четких ограничений межклеточных взаимодействий, в которых участвуют супрессорные Т-лимфоциты, у человека не выявлено, но роль генов HLA достаточно важна для некоторых проявлений супрессорной Т-клеточной активности. В ГКГ также локализуются гены ферментных систем, не имеющих непосредственного отношения к иммунитету, но они важны для роста и развития скелета [5].

ГКГ выполняет важную биологическую функцию. Одна из гипотез состоит в том, что ГКГ играет роль в иммунном надзоре за неопластическими клетками, появляющимися в течение жизни индивида. Велико значение этой системы и при беременности, поскольку между матерью и плодом всегда существует тканевая несовместимость [4]. Высокая степень полиморфизма может также способствовать выживанию видов в противостоянии огромному числу микроб-

ных агентов, присутствующих в окружающей среде. Толерантность к "своему" (ауто толерантность) может перекрестно распространяться на микробные агенты, следствием чего является высокая восприимчивость, приводящая к возникновению смертельных инфекций, в то время как полиморфизм по системе HLA способствует распознаванию опасных антигенов как чужеродных и включает адекватную ответную реакцию [6]. Согласно указанной гипотезе, HLA способствует выживанию индивида в условиях естественного отбора.

Одним из проявлений многофункциональности генов HLA является их способность определять предрасположенность индивида к определенным заболеваниям.

Выявление ассоциации между HLA антигенами и определенными заболеваниями имеет несомненное теоретическое и практическое значение, так как способствует более глубокому пониманию патологической сущности некоторых заболеваний и роли генетических факторов в их развитии [5]. Практическое значение работ, посвященных связи HLA антигенов с болезнями заключается в том, что типирование населения по тканевым антигенам будет способствовать выявлению лиц с повышенным риском возникновения у них того или иного заболевания и разработке соответствующих мер профилактики и рационального лечения [4,9]. Кроме того, данные иммунологического типирования тканей могут быть использованы в качестве вспомогательного диагностического средства, а также прогнозирования клинического течения и исхода заболевания [2], что и определяет актуальность выявления ассоциации HLA антигенов с тем или иным заболеванием.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей распределения HLA антигенов в грузинской популяции у больных сахарным диабетом типа I, диффузным токсическим зобом и болезнью Иценко-Кушинга.

Материал и методы. Обследованы 137 больных грузинской национальности. Обследуемые больные были разделены на три группы: I группа – 30 больных сахарным диабетом типа I (СД I); II группа – 64 больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ); III группа – 43 больных болезнью Иценко-Кушинга (БИК).

Всем больным было проведено типирование по A, B и D₂ локусам системы HLA. Антигены локусов A и B у всех больных определяли стандартным микролимфотоксическим тестом с использованием 110 образцов сывороток; определение HLA DR локуса антигенов проводили на B-лимфоцитах с помощью соответствующих антисывороток [2].

Ассоциацию АГ HLA с болезнями оценивали по величине относительного риска (Relative Risk – RR) [2], который вычисляли по формуле $RR = ad/bc$ [4], где: a – антигенпозитивные больные, b – антигеннегативные больные, c – антигенпозитивные контрольные лица и d – антиген негативные контрольные лица

Показатели RR более 2-х считаются значимыми и указывают на наличие ассоциации HLA АГ с болезнями [4].

Данные, полученные в результате исследования, с целью контроля, сравнивали с таковыми распределения антигенов HLA среди здоровых лиц грузинской популяции, выявленными Махатадзе Н.И. [1].

Полученный материал обработан методом вариационной статистики с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование выявило, что у 43% больных СД I отмечается выраженная корреляция с HLA DR 3, а у лиц контрольной группы в 21,7% случаев, $RR=2,7$. У 47% этих больных также отмечалась корреляция HLA DR 4, а в контрольной группе у 16%. В то же время, у больных значительно реже, чем у лиц контрольной группы, встречается HLA DR 2 (соответственно 7% и 25%), $RR=0,2$. Для HLA DR 4 и DR 2 различия были статистически достоверны ($p<0,05$).

В группе больных с ДТЗ также выявлены антигены, являющиеся традиционными маркерами заболевания. Статистически достоверная ассоциация была отмечена для HLA DR 3 (у 54% больных ДТЗ и 21% контрольных лиц), $RR=4,4$.

Распределение HLA A, B и DR АГ у больных ДТЗ и лиц контрольной группы в грузинской популяции представлено в таблице. Как видно из приведенной таблицы, у больных ДТЗ, наряду с повышением частоты антигена DR 3, отмечается также повышение частоты антигенов A 1 (у 17% больных и 9,76% лиц контрольной группы, $RR=1,94$) и B 8 (у 14% больных и 8,13% лиц контрольной группы, $RR = 1,94$).

Повышение частоты гаплотипа A1B8 у больных ДТЗ тем более значимо, что для грузинской популяции характерно снижение частоты данного гаплотипа во всех изученных этнических и смешанных группах.

Таким образом, маркерами ДТЗ в грузинской популяции можно считать HLA DR 3 и HLA A1B8 гаплотипы, что совпадает с показателями, выявленными в средневропейской популяции. Полученный результат можно объяснить тем, что у больных с повышенной иммунной реактивностью (при аутоиммунных заболеваниях, в том числе и ДТЗ, аллергиях и т.д.) отмечается повышение фенотипов HLA A, -B 8, -DR 3 или отдельного антигена HLA DR 3 [3].

Таблица. Распределение HLA A, B и Dr AG у больных и лиц контрольной группы в грузинской популяции

HLA антигены	Больные с ДТЗ		Контрольная группа, %	p	RR
	абс.	%			
A 1	11	17	9,76	<0,05	1,94
A 2	25	39	57,32	<0,05	0,47
A 3	13	20	22,36	<0,05	0,37
A 9	15	23	25,81	<0,05	0,86
A 10	12	18	16,46	<0,05	1,15
B 5	21	33	33,74	<0,05	1,03
B 7	7	10,9	14,43	<0,05	0,72
B 8	9	14	8,13	<0,05	1,8
B 15	9	14	8,13	<0,05	1,8
B 35	14	21	26,89	<0,05	0,76
DR 1	13	20	15,79	<0,05	1,3
DR 2	15	23	27,63	<0,05	0,78
DR 3	35	5,4	21,05	<0,05	4,4
DR 4	12	18,7	21,71	<0,05	0,83
DR 5	22	34	23,68	<0,05	1,66
DR 7	9	14	16,46	<0,05	1,2

примечание: p рассчитано между показателями больных и контрольной группы

Анализ материала выявил также и "протекторные" антигены, встречаемость которых при ДТЗ, по сравнению с контрольной группой, значительно понижена. Таким является гаплотип В7DR2. Частота антигена В7 у больных составила 10,9%, в контрольной группе - 14,43% (RR=1,94), а частота антигена DR2 – соответственно 23% и 27,63% (RR=0,74). Явно выраженная отрицательная ассоциация с гаплотипом HLA В7DR2 является показателем низкой иммунореактивности; человек, имеющий в фенотипе В7DR2, имеет значительно меньшую вероятность риска заболевания [3].

Интересные данные получены в III группе больных с БИК. Тут отмечена ассоциация с HLA DR3, DR4, A11. Как и при СД I, различие с контрольной группой носит статистически достоверный характер (RR=3,7).

Таким образом, для целого ряда различных эндокринных патологий выявлена ассоциация с антигенами HLA II класса - DR 3 и DR 4. Полученные данные свидетельствуют о неспецифической роли антигенов гистосовместимости, как фактора предрасположенности к этим заболеваниям. Предполагаем, что антигены гистосовместимости II класса, являющиеся одним из факторов адгезии лимфоцитов на стенке эндотелия опосредуют переход из кровотока в интерстиции органа-мишени, с разной степенью интенсивности. HLA DR 3 и HLA DR 4 антигены способствуют лучшей адгезии клеток на эндотелий, чем HLA DR 2. Предрасположенность к заболеванию, связанная с наличием этого антигена, вероятно, обусловлена указанным неспецифическим качеством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л.П., Махагадзе И.И., Яздовский В.И. Популяционное исследование частот генов и гаплотипов у лиц грузинской национальности // Иммунология. – 1986. - №6. – С. 15 – 18.
2. Зарецкая И.М. Клиническая иммуногенетика. - М.: "Медицина" - 1986. – С. 1- 150.
3. Тагишвили Н.И., Меунаргия В.В., Соселия Т.С. Молекулярные и клеточные аспекты иммунологического распознавания. - Тб.: "Мецниереба". - 1988. – С. 1-150.
4. Медуницин Н.В., Алексеев Л.П. Система Ia антигенов. - М.: "Медицина". - 1987. - С. 105-136.
5. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. - М.: "Практика". - 2002. - Т. 2. - С. 246-256.
6. Bodmer S., Bodmer W. Hystocompetibility // Immunol. Tod. – 1984. - N5. - P. 251.
7. Kaufman S.F. et al. The class II molecules of the human and murine major hystocompetibility complex // Cell. – 1984. – vol. 36. - P. 1-7.
8. Müller G (Ed). Structure and function of HLA-DR // Immunol. Rev. – 1982. – vol. 66 (entire vol.).
9. Müller G (Ed). HLA and disease susceptibility // Immunol. Rev. – 1989. – vol. 70 (entire vol.).
10. Thorsby E. The role of HIA in T-cell activation hum // Immunol. 0 2000. 0 vol. 9. - N1. – P. 1-7.

SUMMARY

HLA AND ENDOCRINE DISEASES SUSCEPTIBILITY IN GEORGIAN POPULATION

Kurdgelia M., Lobzhanidze T.

Department of Internal Medicine, Georgian State Medical Academy

A total of 137 patients from the Georgian population were examined, among them: I group – 30 patients with diabetes mellitus

type I, II group – 64 patients with hyperthyroidism of Grave's disease and III group – 43 patients with Cushing's disease.

Antigens of A, B, C and D loci of the HLA system were determined in all patients. HLA DR 3 was determined in 43% patients with diabetes mellitus type 1. The relative risk (RR) in carriers of this antigen was 2,7 and HLA DR 4 in 47% patients of the same group with RR – 4,7.

In the group with Grave's disease HLA DR 3 was determined in 54% of patients, RR in carriers of this antigen was 4,4. In pa-

tients with Cushing's disease was determined HLA DR 3 and HLA DR 4 antigens with RR 3,7.

At the same time decrease in the frequency of HLA DR 2 antigen was found in all groups of patients. The authors discussed the problem of the predisposing role of HLA DR 3 and DR 4 antigens in the development of these endocrine diseases in Georgian population and the "protective" role of the HLA DR 2 antigen.

Key words: HLA, antigen, Georgian population, endocrine disease, relative risk.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ HLA-ФЕНОТИПА У БОЛЬНЫХ С НЕКОТОРЫМИ ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Курдгелия М.Р., Лобжанидзе Т.В.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней

Обследованы лица грузинской популяции - 137 больных, из них: I группа – 30 больных с сахарным диабетом тип 1 (СД тип 1). II группа - 64 больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), III группа - 43 больных с болезнью Иценко-Кушинга (БИК). Всем больным было проведено типирование по A, B, DR, локусам системы HLA. Ассоциацию АГ HLA с болезнями оценивали по величине относительного риска (Relative Risk - RR). В группе СД I типа отмечается выраженная корреляция с HLA DR3 (43% больных, 21,7% - в контроле) с RR 2,7 и DR 4 (47% больных, 16% - в контроле) с RR 4,7. В тоже время значительно реже, чем в контрольной группе, встречается HLA DR2 (7% больных, 25% - в контрольной группе) с RR 0,2. Для HLA DR4 и DR2 различия носят статистически достоверный характер.

В группе с ДТЗ статистически достоверная ассоциация была отмечена для HLA DR3 (у 54% больных, 21% - в контрольной группе) RR=4,4 также как и в I группе выявлена отрицательная ассоциация с АГDR 2 (RR=0,74). В III группе с БИК также отмечено повышение встречаемости АГ HLA DR3 и DR4 (RR=3,7).

Таким образом, для целого ряда эндокринных патологий в грузинской популяции выявлена статистически достоверная ассоциация с АГ HLA DR 3 и DR 4, как фактора предрасположенности к этим заболеваниям. Анализ материала выявил "протекторную" роль АГ HLA DR 2, как фактора низкой иммунореактивности для лиц грузинской популяции.

Рецензент: д.м.н., проф.Л.А. Гомелаури

Научная публикация

МЕТГЕМОГЛОБИН И ОСМОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИРЕОИДНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Кешелави М.Д., Мерквиладзе Н.З., Маргвелани Г.П., Тушурашвили П.Р., Голашвили Л.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра медицинской химии

Спектр действия тиреоидных гормонов на метаболические процессы чрезвычайно широк и инициирован взаимодействием с клеточной мембраной. Установлено, что тиреоидные гормоны в физиологических условиях способствуют сохранению оптимальной архитектоники мембран и, тем самым, нормальному их функционированию. При взаимодействии тиреоидных гор-

монов с клеточными мембранами изменяются электрофизиологические характеристики мембран, величина элетктропотенциалов, сопротивление, проницаемость и проводимость. Интеграция этих изменений на уровне отдельных органов обуславливает чрезвычайно большое разнообразие в действии тиреоидных гормонов.

В литературе описаны изменения в составе ряда компонентов оксидационно-антиоксидационной систем при тиреотоксикозе - увеличение активности ряда ферментов связанных с мембраной эритроцитов: Na^+ , K^+ -АТФ-азы, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, каталазы, Cu/Zn -супероксиддисмутазы, селен-зависимой глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы [5], уменьшение в сыворотке количества витамина Е, увеличение малондиальдегида, а также уменьшение в плазме крови витамина С и селена [3].

В последнее время метгемоглобин рассматривается как показатель состояния антиоксидантной системы. Описаны конформационные сдвиги в молекуле гемоглобина под влиянием токсинов, чем и объясняется образование метгемоглобина из гемоглобина даже в присутствии кислорода [8,9].

Цель исследования - определить состояние антиоксидантной системы путем изучения осморезистентности эритроцитов и содержания метгемоглобина в крови при тиреоидных патологиях.

Материал и методы. Осморезистентность эритроцитов изучали на основании кинетики их лизиса. Кинетика измерялась высокочувствительным фотоэлектроколориметрическим дифференциальным методом [1]. Содержание метгемоглобина в крови определяли спектроскопическим методом [2].

Нами исследованы осморезистентность эритроцитов и содержание метгемоглобина в крови у 12-и здоровых (контрольная группа) и 49-и больных. Возраст исследуемых лиц (все женского пола) варьировал в пределах 37-65 лет. В зависимости от вида заболевания, больные были разделены на следующие группы: I - 10 больных эутиреоидным узловым зобом, II - 17 больных узловым зобом (легкая форма тиреотоксикоза), III - 22 больных диффузным токсическим зобом (тяжелая форма тиреотоксикоза).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с применением t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Полученные нами результаты отражены в таблице и на диаграмме. Из полученных нами данных следует, что степень тяжести тиреотоксикоза явно отражается на осморезистентности эритроцитов (таблица) и содержании метгемоглобина в крови (диаграмма). В частности, с увеличением тяжести тиреотоксикоза показатели осморезистентности резко снижаются, а уровень метгемоглобина в крови повышается. При эутиреозе показатели осморезистентности эритроцитов, также как и уровень метгемоглобина в крови, приближаются к норме. Исключение составляет величина - T (среднее значение осморезистентности), которая достоверно понижена по сравнению с контролем. Эти данные позволяют предположить, что, несмотря на эутиреоидное состояние организма, тенденция нарушения в антиоксидантной системе уже наблюдается.

Таблица. Показатели осморезистентности эритроцитов при различных тиреоидных патологиях

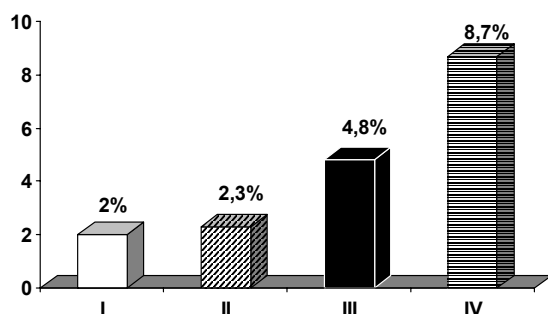
Группы n=61	t	T	H	L
контр. группа (n=12)	95±0,48	205,5±0,76	0,02±0,007	95,5±0,3
узловой зоб утиреоз (n=10)	93±0,35 p<0,005	190,7±0,82 p<0,005	0,02±0,005 p<0,001	9,07±0,5 p<0,001
узловой зоб легкий тиреотоксикоз (n=17)	87±0,5 p<0,001	175,2±0,62 p<0,001	0,02±0,005 p<0,001	87,6±0,2 p<0,001
ДТЗ тяжелый тиреотоксикоз (n=22)	70±0,39 p<0,005	155,8±0,5 p<0,001	0,03±0,005 p<0,005	80,5±0,5 p<0,001

примечание: t - время, предшествующее гемолизу; T - время, прошедшее с момента добавления гемолизирующего вещества в суспензию эритроцитов до развития максимальной скорости гемолиза, соответствует среднему значению резистентности исследуемых эритроцитов; H - оптическая единица в сек., выражает максимальную интенсивность распада эритроцитов; L - степень гетерогенности эритроцитов

По последним литературным данным в формировании тиреотоксического синдрома значительная роль принадлежит ослаблению антиоксидантного статуса организма: резкое увеличение свободных радикалов и снижение уровня в крови мощных антиоксидантов - витаминов Е и С [10]. Вышеуказанные сдвиги вызывают интенсификацию перекисного окисления липидов [4]. Ре-

зультатом этих сложных превращений является повреждение мембран эритроцитов.

В исследовании нами впервые использованы методы определения осморезистентности эритроцитов и содержания метгемоглобина в крови при тиреоидных патологиях.



I - контр. гр.; II - узл. зоб. эутиреоз; III - узл. зоб (легк. тиреотокс.); IV - Д.Т.З. (тяжел. тиреотокс.)

Диаграмма. Уровень содержания метгемоглобина в крови при различных тиреоидных патологиях

Полученные нами результаты вполне согласуются с данными ряда авторов [3, 10] о сдвигах в антиоксидантной системе и изменениях концентрации метгемоглобина в крови, как индикатора состояния этой системы. Результаты еще раз доказывают чувствительность антиоксидантной системы к токсическим состояниям, в частности - тиреотоксикозу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зедгенидзе И.Ш., Хулузаури О.В., Яковлев И.Л. Способ определения резистентности эритроцитов. А.С. №1411669, Б.И. №27, 1988.
2. Хулузаури О.В. Метод дифференциальной оксигенации для сравнительного изучения функциональной активности гемоглобина // Сообщения АН ГССР. - 1986. - N 1(122). - С. 145-148.
3. Alicigured Y., Ordem S.N., Ordem S.S. et al. Erythrocyte, plasma and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients // Free radical Biology and Medicine. - 2001. - N 30(6). - P. 665-70
4. Kennett E.C., Ogawa E., Agar N.S. et al. Investigation of methaemoglobin reduction by extracellular NADH in mammalian // Int. J. Biochem. Cell Biol. - 2005. - N 37(7). - P. 1438-45.
5. Konukoglu D. et al. Effects of oxidative stress on the erythrocyte Na⁺, K⁺ ATPase activity in female hyperthyroid patients // Journal of Toxicology & Environmental Health. - 2001. - Part A. - N 63(4). - P. 289-95, 2001.
6. Komosinska-Vashev K., Olczyk K., Kucharz E.J. et al. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy // Clinical Chimica Acta. - 2000. - N 300(1-2). - P. 107-17.
7. Ozden S. et al. Effect of propylthiouracil treatment on antioxidant activities in blood of toxic multinodular goiter patients // Pharmacology. - 2000. - N 61(1). - P. 31-6.
8. Percy M.J., McFerran N.V., Lappin T.P. Disorders of oxidized haemoglobin // Blood Rev. - 2005. - N 19(2). - P. 61-8.
9. Rocz et al. Some components of oxidative-antioxidative system in human blood plasma and serum // Akad. Med. Bialymst. - 2004. - N 49. Suppl. 1. - P. 190-1.
10. Seven R., Gelesgen R. Seven A. et al. Influence of propylthiouracil treatment on oxidative stress and nitric oxide in Basedow disease patients // Journal of Toxicology and Environmental Health. - 2001. - Part A. - N 62(7). - P. 495-503.

SUMMARY

METHEMOGLOBIN AND OSMORESISTANCE OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF GOITER

Keshelava M., Merkviladze N., Margvelani G., Tushurashvili P., Golashvili L.

Department of Medical Chemistry, Tbilisi State Medical University

The purpose of this study was to determine the level of methemoglobin in the blood and osmoresistance of erythrocytes in patients with different types of goiter and control subjects. Investigated parameters indicate to the antioxidant status of human organism.

We examined 12 healthy controls and 49 hyperthyroid patients: 17 patients with nodular goiter (mild thyrotoxicosis), 22 patients with diffuse toxic goiter (high level of thyrotoxicosis) and 10 - with euthyroid nodule goiter. Osmoresistance of erythrocytes was measured by differential photoelectrocolorimetric method and methemoglobin - by spectroscopic method.

We had received significant correlation between the level of methemoglobin, osmoresistance of erythrocytes and the degree of thyrotoxicosis. The results once again prove sensitivity of antioxidant status in response to toxicity, in particular against thyrotoxicosis.

Key words: methemoglobin, osmoresistance, thyrotoxicosis, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

МЕТГЕМОГЛОБИН И ОСМОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИРЕОИДНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Кешелав М.Д., Мерквиладзе Н.З., Маргвелани Г.П., Тушурашвили П.Р., Голашвили Л.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра медицинской химии

Целью данного исследования явилось определение уровня метгемоглобина в крови и осморезистентности эритроцитов при различных патологиях щитовидной железы. Изученные нами параметры являются показателями состояния антиоксидантной системы организма.

Нами исследованы 12 здоровых и 49 больных различными тиреоидными патологиями в возрасте 37-65 лет: 17 больных узловым зобом (легкий тиреотоксикоз), 22 больных диффузным токсическим зобом (тяжелая форма тиреотоксикоза) и 10 больных эутиреоидным узловым зобом. Осморезистентность эритроцитов определяли фотоэлектроколориметрическим дифференциальным методом, а содержание метгемоглобина в крови - спектроскопическим методом.

Нами выявлено, что степень тяжести тиреотоксикоза отражается на показателях метгемоглобина в крови и на осморезистентности эритроцитов. Результаты еще раз доказывают чувствительность антиоксидантной системы к токсическим состояниям, в частности - к тиреотоксикозу.

Рецензент: д.м.н., проф. Рапава Э.А.

РОЛЬ ОКСИГЕН-НИТРОГЕННОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ АМЕБИАЗА

Чикобава Г.И., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургии

Амебиаз – инфекция, вызываемая простейшим паразитом гастроэнтерального тракта - *Entamoeba histolytica*, распространенная преимущественно в развивающихся странах. Из первичного очага – кишечника, амеба гематогенным путем часто попадает в печень, вызывая патологические процессы: амебный гепатит (без нагноения) и абсцесс.

Особый интерес представляют механизмы модуляции паразитами иммунного ответа хозяина. Основными посредниками этой модуляции являются нейтрофилы и макрофаги, скапливающиеся в области повреждения. Основой бактериоцидного действия нейтрофилов является интенсивное образование свободных радикалов азота и кислорода, избыток которых способствует развитию оксигенного и нитрогенного стресса в организме.

В связи с этим целью нашего исследования явилось установление особенностей окислительного метаболизма при амебиазе.

Материал и методы. Исследована про- и антиоксидантная система крови 20-и пациентов, больных амебиазом с абсцессом печени, находящихся на лечении в инфекционной больнице г. Тбилиси. В качестве контроля использовалась кровь практически здоровых доноров (25 человек).

С целью исследования изменений окислительного метаболизма при амебиазе кровь замораживали в жидком азоте (-196°C). Спектры ЭПР крови измерялись на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия) с частотой микроволнового излучения 9677 GHz, снабженном компьютерной программой накопления сигналов. В кварцевом сосуде Дьюара при температуре жидкого азота. В крови регистрировали сигналы ЭПР показателей прооксидантной (ионов с переменной валентностью (Mn^{2+} ($g_1=2,14$), Fe^{2+} ($g=2,37$, $\Delta H=350$ Гс), Mo^{5+} ($g=1,97$), метгемоглобина (MetHb) $g=6,0$) и антиоксидантной (церулоп-

лазмина ($g=2,05$), Fe^{3+} -трансферрина ($g=4,3$)) систем, а также комплексов оксида азота с негемовым железом ($FeSNO$, $g=1,94$) [2]. Регистрация спектров производилась при амплитуде модуляции 0,6 мТ, мощности микроволнового излучения 100 мВт.

Для определения содержания оксида азота (NO) в крови использовали спин-ловушку диэтилдитиокарбамат Na (DETС) (SIGMA). Кровь инкубировалась с DETС (500 мг/кг) и Fe^{2+} -цитратом (50 мг $FeSO_4 \cdot 6H_2O$ + 250 мг цитрата натрия kg^{-1}) [4] (в дозе 1,75 мг/мл крови) в течение 3-х минут при комнатной температуре. Спектры ЭПР комплексов NO- Fe^{2+} -(DETС)₂ регистрировали при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 20 мВт [1].

Для определения содержания супероксидрадикалов (O_2^-) в крови использовали спин-ловушку 5,5 диметил-1-пролин-N-оксид (DMPO) (SIGMA). Кровь инкубировали с DMPO (50 mM на 1мл крови) в течение 3-х минут при комнатной температуре [13]. Спектры ЭПР регистрировали при комнатной температуре и значении микроволновой мощности 20 мВт.

Полученные результаты статистически обработаны по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В таблице представлены данные об изменении парамагнитных центров крови больных амебиазом с абсцессом печени. Как следует из данных, приведенных в таблице, при амебиазе интенсивность ЭПР сигнала окисленного церулоплазмينا увеличивается на 55%, а Fe^{3+} -трансферрина уменьшается на 21% по сравнению с контрольными значениями; интенсивность сигнала ЭПР свободного оксида азота увеличивается на 37,5 %, по сравнению с контрольными значениями. При амебиазе в спектре ЭПР крови регистрируются интенсивные сигналы метгемоглобина, ионов Mn^{2+} и Fe^{2+} , комплексов оксида азота с негемовым железом, а также сигналы супероксидрадикалов (O_2^-).

Таблица. Изменение парамагнитных центров крови пациентов с амебиазом (I мм/мг)

	NO	O_2^-	MetHb	FeSNO	Fe^{3+} тп	цп	Mn^{2+}	Fe^{2+}
контроль	16,0±0,9	-	-	-	30,0±1,5	20,0±0,8	-	-
амебиаз с абсцессом	22,0±1,2 p<0,001	5,0±0,5	15,9±1,5	9,9±2,0	23,8±1,2 p<0,001	31,2±1,5 p<0,001	10,5±1,1	29,2±2,0

В литературе последних лет показано, что воспаление кишечника при амебиазе является результатом комплекса взаимодействий иммунных и не иммунных клеток, включая эпителиальные, эндотелиальные, нервные клетки, а также компоненты экстраклеточного матрикса [5]. Исследования иммунитета слизистой оболочки доказали способность эпителиальных клеток экспрессировать целый ряд иммунологически активных цитокинов и растворимых факторов, включая интерлейкин-8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein 1, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor и tumor necrosis factor- β (TNF- β) [10, 14]. Считается, что увеличение секреции IL-8 происходит в ответ на высвобождение IL-1 β клетками, претерпевшими лизис при взаимодействии *E. histolytica* в результате адгезии трофозоитов к лектину Gal-GulNAc при увеличении концентрации ионов Ca^{2+} [10] или в отсутствии контакта с трофозоитами [14]. Таким образом, помимо абсорбционной и секреторной функций, эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника проявляют способность участвовать в реакциях врожденной и приобретенной иммунной систем организма хозяина.

Инфильтрация клеток вокруг вторжения амебы вызывает лизис с последующим некрозом ткани. Обычно, при микробных и паразитарных инфекциях активированные нейтрофилы, быстро скапливающиеся вокруг очага поражения, вызывают гибель вторгнувшихся микроорганизмов O_2 -зависимыми и независимыми механизмами: посредством окислительного взрыва, усиленной генерации NO и других цитотоксичных молекул. Гиперпродукция супероксидрадикалов, выявленная нами методом ЭПР при амeбиазе, инициирует пероксидное окисление липидов (ПОЛ), обуславливающее нарушение целостности клеточных и субклеточных мембран. В наших исследованиях интенсификация процессов ПОЛ подтвердилась появлением в спектре ЭПР крови исследованных пациентов сигналов-маркеров деструкции клеточных мембран, ионов Mn^{2+} и метгемоглобина, являющегося показателем гемолиза эритроцитов и источником высвобождения свободных ионов железа в плазме крови. Избыточное количество супероксида способствует также высвобождению ионов Fe^{3+} из железосвязывающих белков, ферритина, трансферрина и лактоферрина их восстановлению до Fe^{2+} . Кроме того, источниками ионов свободного железа при амeбиазе с абсцессом печени могут быть железосерные и гемсодержащие белки митохондрий вследствие интенсивной деструкции гепатоцитов, которые являются важнейшим депо железа в организме.

Двухвалентные ионы железа и марганца являются мощными проторами свободнорадикального окисления. Интенсификация процессов свободнорадикального окисления в крови больных с амeбиазом обуславливает инактивацию антиоксидантной системы крови, что

проявляется увеличением интенсивности сигнала окисленного церулоплазмина и уменьшением интенсивности сигнала Fe^{3+} -трансферрина в ЭПР спектре крови пациентов с амeбиазом. Как известно, церулоплазмин - важнейший антиоксидантный фермент сыворотки крови. Помимо детоксикации свободнорадикальных форм кислорода, он участвует в окислении двухвалентного железа и включении последнего в апотрансферрин. Этим путем происходит удаление ионов свободного железа из плазмы крови и превенция интенсификации процессов свободнорадикального окисления в организме. Инактивация системы церулоплазмин - Fe^{3+} -трансферрин и накопление ионов свободного железа в крови при амeбиазе усиливает интенсивность свободнорадикального окисления в организме.

Как известно, нейтрофилиндуцированные свободные радикалы кислорода большей частью не способны обезвредить *E. histolytica* [11], что, возможно, обусловлено способностью этих паразитов защищаться от окислительного взрыва посредством высокоактивной антиоксидантной системы, представленной железосодержащей супероксиддисмутазой и бифункциональной NADPH- флавин оксидоредуктазой [6]. Отсутствие каталазы у амебы компенсируется наличием в ней богатого цистеином протеина 29 kDa, обеспечивающего элиминацию H_2O_2 [6]. Таким образом, паразит *E. histolytica* обладает механизмом, позволяющим ему защищать себя как от цитотоксических молекул, высвобождаемых нейтрофилами, так и своих собственных лизирующих пептидов.

Резкое увеличение содержания оксида азота в крови больных амeбиазом с абсцессом печени является результатом нейтрофилиндуцированного нитрогенного стресса. Как известно, определенные концентрации NO обладают способностью ингибировать развитие паразитов, в том числе *Entamoeba histolytica*. Оказалось, что галактоза-лектин *E. histolytica* стимулирует интерферон- γ -активированные макрофаги к уничтожению трофозоитов посредством TNF- β -индуцированной продукции NO [8]. Макромолекулярными мишенями NO являются цистеиновые протеазы паразитов, которые играют существенную роль в их жизненном цикле и взаимодействии с организмом хозяина [3]. Высокая реактивность NO с цистеиновыми протеазами включает их S-нитрозилирование и образование дисульфидов с последующей утратой ферментативной активности последними [3]; не исключено также необратимое связывание NO с ферментами-молекулярными мишенями паразитов (рибонуклеотидредуктаза, аконитаза, альдолаза, цитохром C оксидаза, цитохром P-450) [8]. Именно взаимодействие оксида азота с SH группами цистеиновых протеаз, выделенных паразитами и ионами свободного железа (Fe^{2+}), в избытке присутствующего в крови больных амeбиазом, возможно, обуславливает обра-

зование комплексов FeSNO, выявленных нами в крови исследованных пациентов. Однако, в некоторых случаях спонтанная, нерегулируемая продукция NO во время паразитарной инфекции оказывается недостаточной для преодоления интервенции паразитов и, напротив, обуславливает генерализацию инфекции и дисфункцию клеток и тканей [8].

Таким образом, на основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований, можно заключить, что в организме больных амебиазом с абсцессом имеет место интенсификация оксиген-нитрогенного стресса, индуцированного активированными нейтрофилами, скопившимися в очаге поражения, возникшем при вторжении амебы. Сравнительно низкая эффективность нейтрофилиндуцированного окислительного взрыва при амебиазе, отчасти обусловленная наличием высокоактивной антиоксидантной системы у этих паразитов, и высокая чувствительность их к оксиду азота обуславливает перспективность использования препаратов-доноров NO и модуляторов интенсивности образования NO в организме хозяина при лечении паразитарных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление ее физико-химическом и физиологическом уровнях // Биофизика. – 1997. - N3(42). – С. 687-692.
2. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптьева З.В., Электронный парамагнитный резонанс в биологии и медицине. - М.: 1989.
3. Ascenzi P., Salvati L., Bolognesi M., Colosanti M. Inhibition of cysteine protease activity by NO-donors // Curr. Protein Peptide Sci. – 2001. – vol. 2. – P. 623-627.
4. Beltran B., Orsi A., Clementi E., Moncada S. Oxidative stress and S-nitrosylation of proteins in cells // British J. of Pharmacol. – 2000. – N129. - P. 953-960.
5. Bruchhaus I., Richter S., Tannich E. Recommendation expression and biochemical characterization of an NADPH-flavin oxidoreductase from Entamoeba histolytica // Biochem. J. - 1998. – N330. - P. 1217-1221.
6. Bruchhaus I., Richter S., Tannich E. Trop. ed. Parasitol. – 1998. – vol. 44. – P. 116-118.
7. Bruchhaus I., Richter S., Tannich E. Removal of hydrogen peroxide by the 29kDa protein of Entamoeba histolytica // Biochem. J. – 1997. – v. 326. P. 785-789.
8. Brunet L.R. Nitric oxide in parasitic infections // Int. Immunopharmacol. – 2001. – vol. 1. – P. 1457-1467.
9. Colosanti M., Gradoni L., Mattu M., et al. Molecular bases for the anti-parasitic effect of NO (Review) // Int. J. of Mol. Medicine. – 2002 – vol.9. – P. 131-134.
10. Eckmann L.S., Reed J.R.S., Kagnolf M.F. Entamoeba histolytica trophozoites induce an inflammatory cytokine response by cultured human cells through the paracrine action of cytolytically released interleukin-16 // J. Clin. Investig. – 1995. - vol. 96. – P. 1269-1279.
11. Espinosa-Cantellano M., Martinez-Palomo A. Pathogenesis of Intestinal Amebiasis: From Molecules to disease // Rev. Clin. Microbiol. – 2000. – P. 318-331.
12. Sepulveda B., Trevino-Garsia M. Clinical manifestation and diagnosis of amebiasis. // In: Amebiasis. - Ed. Martinez-Palomo. – Elsevier: 1986.
13. Sweet M.J., Hume D.A. Endotoxin signal transduction in macrophages // J. Leukocyte Biol. – 1996. - vol. 60. – P. 8-26.
14. Yn Y., Chadee K. Entamoeba histolytica stimulates interleukin 8 from human colonic epithelial cells without parasite-enterocyte contact // Gastroenterology. – 1997. – N112. – P. 1536-1547.
15. Young J.D.E., Young I.P., Lu J.C. Unkeless, Cobo Z.A. Characterization of a membrane pore-forming protein from Entamoeba histolytica // J. Exp. Med. – 1982. – vol. 156. – P. 1677-1690.

SUMMARY

THE ROLE OF OXYGEN-NITROGEN STRESS IN PATHOGENY OF AMOEBIASIS

Chikobava G., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University

The goal of present investigation was determining peculiarities of oxidation metabolism in the case amoebiasis. The activity of pro- and anti-oxidative systems and content of NO in the blood of the patients with abscess, which developed in hepatic amoebiasis, has been studied. It was shown that in the patients' organism an increased generation of the free radicals of oxygen and nitrogen does occur. Intensification of peroxidation of the lipids (POL) and inactivation of antioxidation system of the organism were observed as well. Intensifying of the oxygen-nitrogen stress in the organism of the patients with amoebiasis, is induced by the activated neutrophils accumulated in the focus of injury, which developed during invasion of amoebas. Low efficiency of the neutrophil-induced oxidation explosion in amoebiasis, partly is determined by the highly active anti-oxidative system of these parasites. Their sensitivity to NO, allows suggesting of implementation of preparations - NO donors and modulators of NO production in the host organism, in treatment of the parasitic infections.

Key words: amoebiasis, superoxide-radical, nitric oxide, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ОКСИГЕН-НИТРОГЕННОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ АМЕБИАЗА

Чикобава Г.И., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургии

Целью исследования явилось установление особенностей окислительного метаболизма при амебиазе. Исследованы активность про- и антиоксидантной систем и содержание NO в крови больных амебиазом с абсцессом печени. Показано, что в организме больных имеет место усиленная генерация свобод-

ных радикалов кислорода и азота, интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и инактивация антиоксидантной системы крови. Интенсификация окисген-нитрогенного стресса в организме больных амебиазом индуцирована активированными нейтрофилами, скопившимися в очаге поражения, возникшем при вторжении амёбы. Сравнительно низкая эффективность нейтрофилиндуцированного окисли-

тельного взрыва при амёбиазе, отчасти обусловлена наличием высокоактивной антиоксидантной системы у этих паразитов. Высокая чувствительность их к оксиду азота обуславливает перспективность использования препаратов, доноров NO и модуляторов интенсивности образования NO в организме хозяина при лечении паразитных инфекций.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава

Научная публикация

THE METHOD OF MELANOCYTES ISOLATION

Durglishvili N., Apridonidze K., Tevzadze M., Berishvili E.

Georgian State Medical Academy

As one of the most prevalent pigment cell disorders of the skin, vitiligo is characterized by depigmented macules that may appear anywhere on the body, but mainly on sites of movement and friction. Approximately 1% of the world population experiences this disease, whose psychosocial impact is often underestimated [1-3]. Onset may occur at any age, but the incidence usually peaks in the second and third decades of life. Patterns of distribution of the disease include the generalized, acral or acrofacial, localized, and segmental types. The generalized distribution is the most common pattern and is characterized by symmetrically distributed areas of depigmentation. Segmental vitiligo is the least common pattern and occurs in a dermatomal or quasi-dermatomal distribution, often following the distribution of the trigeminal nerve. The course of the disease is unpredictable. Vitiliginous skin lesions may remain stable or slowly progress for years. In some instances, however, patients undergo rapid, complete depigmentation in 1 or 2 years.

Vitiligo is one of the most psychologically devastating skin diseases [4,5]. The psychological effects of vitiligo are influenced and exacerbated by societal perceptions of skin disfigurement and irregularities in skin color. Patients with vitiligo experience low self-esteem, job discrimination, depression, and embarrassment in social and sexual relationships [6].

There are several possible approaches in the management of vitiligo. Some patients can be reassured simply by explaining the nature of the skin condition and by giving advice on the use of camouflage products and sun-protective measures. In others, especially in the dark-skinned population, vitiligo may cause disfigurement that can lead

to serious impairment of the quality of life. In certain cultures, patients with vitiligo are still regarded as social outcasts. For these groups of patients, active treatment can be considered.

Nonsurgical repigmentation therapies represent the first-line active treatment modality in vitiligo. Currently best studied and therefore most applied are oral and topical psoralen plus UV-A (PUVA), phenylalanine plus UV-A, oral and topical khellin plus UV-A, UV-B narrowband and broadband therapy, and corticosteroids (oral, topical, and intralesional) [7-10]. Although there are reports of some repigmentation with these treatments, the results have often been unsatisfying. UV therapy lasts at least several months and causes physical discomfort, and the cumulative radiation dose limits its total use.

Transplantation of autologous melanocytes is an additional option in patients with a stable vitiligo that no longer responds to conventional therapy. Several techniques have been tested and clinically introduced, with variable success [11,12]. Among these are split-thickness grafts, punch grafts, suction blister grafts, autologous cultured epithelial grafts, and autologous cultured melanocytes.

In 1989, Gauthier and Surleve-Bazeille [13] introduced the use of noncultured cellular grafts, and they were followed by Ollson and Juhlin [14] a few years later. Major advantages of this technique are the possibility to treat larger skin areas with only a small piece of donor skin and the simple laboratory techniques involved. However the cellular suspension was impractical on curved areas, where it gave poorer results. In 2001 was published a pilot study describing a modified technique for transplanting noncul-

tured cellular grafts [15]. The viscosity of the cellular graft was increased by addition of hyaluronic acid, a biodegradable cell carrier that improved adhesion of the graft to the dermabraded skin significantly. However, there are still many uncertainties about the exact cellular mechanisms that lead to repigmentation using transplantation of autologous cells to abraded skin. In 1990 Knoell and associates [16] mentioned repigmentation of small dermabraded depigmented macules that had been exposed to PUVA therapy. Several years later Izzdemir and colleagues [17] reported repigmentation without additional UV therapy in 25% of lesions whose epidermis was removed by means of suction blisters.

The hypothesis is that dermabrasion could be a melanocyte-stimulating trigger to a reservoir of melanocytes, ie, hair follicles and the surrounding skin. On the other hand the induced repigmentation might be post inflammatory, caused by the release of inflammatory mediators after epidermal trauma (dermabrasion, bullae, cryotherapy, or punch biopsy). Actually, these mediators could function as growth factors for melanocytes. Furthermore, cytokines can stimulate melanocyte migration, dendricity, and neomelanogenesis.

To judge the therapeutic value and evaluate the mechanism of action of this specific transplantation procedure we have performed an isolation of the melanocytes in experiment on the hens.

Materials and methods. The black hens (n=5), 3-5 kg of body weight were used in experimental study.

Hens were housed in standard laboratory conditions under 12-hr day-night cycles with provision of pelleted diet and water ad libitum. All hens received care according to institutional guidelines.

Donor Site. Using a hand dermatome, a shave biopsy specimen of approximately 2 cm² was taken from the hens' normally pigmented region under local anesthesia (lidocaine hydrochloride, 20 mg/mL). The wound was covered with a transparent occlusive bandage (4 cm x 4 cm) and secured with gauze and adhesive tape.

Preparation of Cellular Suspension. The donor skin specimen was transported to the laboratory in the Eagle medium supplemented with 40- μ L/mL fetal bovine serum and 2- μ L/mL RAID solution (10.000-U/mL penicillin-streptomycin, 5-mg/mL fungisone, and 40-mg/mL gentamicin). The specimen was then washed in phosphate-buffered saline solution and torn to pieces. For dermo-epidermal separation the skin pieces were incubated in 0,25% trypsin and 0,08% wt/vol EDTA for 40 minutes at 37°C. After incubation and subsequent addition of 5 mL of 10% fetal calf serum, the epidermis was separated from the dermis with fine forceps. The different pieces of skin were vortex-mixed

for 45 seconds in a tube containing melanocyte medium (low calcium [0,03mM] M199 medium supplemented with 10- μ g/mL insulin, 0.4- μ g/mL hydrocortisone, 10 000-U/mL penicillin/streptomycin, and T/T (5- μ g/mg transferrin plus 2 x 10⁻⁹M triiodothyronine). This was centrifuged for 10 minutes at 120 g. The obtained pellet was resuspended in the melanocyte medium. Finally, hyaluronic acid (10-mg/mL hyaluronic acid) was added in a 1:1 ratio to increase viscosity and obtain the gel.

Thus, above mentioned methodology is effective for obtaining the melanocytes suspension that might be used for transplantation.

REFERENCES

1. Procaccini E.M., Riccio G., Monfrecola G. Ineffectiveness of topical khellin in photochemotherapy of vitiligo // *J. Dermatol. Treatment.* – 1995. - N6. – P. 117-120.
2. Srivastava G. Introduction: vitiligo update // *Asian Clin Dermatol.* – 1994. - N1. – P. 1-4.
3. Nordlund J.J., Halder R.M., Grimes P.E. Management of vitiligo // *Dermatol Clin.* – 1993. - N11. – P. 27-33.
4. Robins A. Biological Perspectives on Human Pigmentation. - Cambridge, England: Cambridge University Press. – 1991.
5. Grimes P.E. Disorders of pigmentation. // In: Dale D.C., Federman D.D. eds. *ACP Medicine.* - New York. - NY: WebMD Scientific American Medicine Inc. – 2003. – P. 526-534.
6. Porter J. The psychological effects of vitiligo: response to impaired appearance. // In: Hann S.K., Nordlund J.J. eds. - *Vitiligo.* - Oxford, England: Blackwell Science. – 2000. – P. 97-100.
7. Ortonne J.P. Psoralen therapy in vitiligo // *Clin Dermatol.* – 1989. - N7. – P. 120-135.
8. Slaper H., Schothorst A.A., van der Leun J.C. Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA treated patients // *Photodermatol.* – 1986. - N3. – P. 271-283.
9. Stern R.S., Lange R. Members of the photochemotherapy follow-up study. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment // *J Invest Dermatol.* – 1988. - N91. – P. 120-124.
10. Buckley D.A., Rogers S. Multiple keratoses and squamous carcinoma after PUVA treatment of vitiligo // *Clin Exp Dermatol.* – 1996. - N21. – P. 43-45.
11. van Geel N., Ongenaes K., Naeyaert J.M. Surgical techniques for vitiligo: a review // *Dermatology.* – 2001. - N202. – P. 162-166.
12. Yaar M., Gilchrist B.A. Vitiligo: the evolution of cultured epidermal autografts and other surgical treatment modalities // *Arch Dermatol.* – 2001. - N137. – P. 348-349.
13. Gauthier Y., Surleve-Bazeille J.E. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1992. - N26. – P. 191-194.
14. Olsson M.J., Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension // *Br. J. Dermatol.* – 1998. - N138. – P. 644-648.
15. van Geel N., Ongenaes K., De Mil M., Naeyaert J.M. Modified technique of autologous noncultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study // *Dermatol Surg.* – 2001. - N27. – P. 873-876.
16. Knoell K.A., Schreiber A.J., Milgraum S. Treatment of viti-

ligo with the ultrapulse carbon dioxide laser in patients concomitantly receiving oral psoralen plus UV-A therapy // Arch Dermatol. – 1997. - N133. – P. 1605-1606.

17. Цздемр М., Сетинкале О., Волф Р. et al. Comparison of two surgical approaches for treating vitiligo: a preliminary study // Int. J. Dermatol. – 2002. - N41. – P. 135-138.

SUMMARY

THE METHOD OF MELANOCYTES ISOLATION

Durglishvili N., Apridonidze K., Tevzadze M., Berishvili E.

Georgian State Medical Academy

To judge the therapeutic value and evaluate the mechanism of action of this specific transplantation procedure we have performed an isolation of the melanocytes in experiment on the hens.

The black hens (n=5), 3-5 kg of body weight were used in experimental study. Hens were housed in standard laboratory conditions under 12-hr day-night cycles with provision of pelleted diet and water ad libitum. All hens received care according to institutional guidelines.

Using a hand dermatome, a shave biopsy specimen of approximately 2 cm² was taken from the hens' normally pigmented region under local anesthesia (lidocaine hydrochloride, 20 mg/mL). The wound was covered with a transparent occlusive bandage (4 cm x 4 cm) and secured with gauze and adhesive tape. The melanocytes suspension have been obtained by fermentative digestion.

Thus, above mentioned methodology is effective for obtaining the melanocytes suspension that might be used for transplantation.

Key words: melanocytes, isolation, transplantation.

РЕЗЮМЕ

МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ МЕЛАНОЦИТОВ

Дурглишвили Н.А., Апридонидзе К.Г., Тевзадзе М.Ш., Бершвили Е.Р.

Грузинская государственная медицинская академия

Разработан метод получения живых изолированных меланоцитов.

В качестве объекта для исследования были использованы 5 домашних кур массой тела 2-3 кг. Птицы содержались в стандартных условиях вивариума. С помощью ручного дерматомы получали кусочек кожи размером 4x4 см. Для получения первичной культуры клеток ткань промывали физиологическим раствором, содержащим антибиотики и обрабатывали раствором, содержащим ЭДТА2, трипсин и коллагеназу. Затем клетки первичной культуры центрифугировали, отмывали от ферментов, и ресуспендировали в среде культивирования.

Данный метод с успехом может быть использован для получения живых изолированных меланоцитов.

Рецензент: д.м.н., проф. З.Ш. Какабадзе

Научная публикация

IMMUNE STATUS DURING FRACTURE OF LOWER JAW

Kublashvili M., Menabde G., Korsantia B., Apridonidze K.

Department of Surgical Stomatology and Orthopedics; Department of Microbiology and Epidemiology, Tbilisi State Medical Academy; Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences

Traumas developing in maxillofacial area forms 3-8% of other fractures of human body. Lower jaw fractures form approximately 79,9% of that index. Irrespective of refined methods of maxillofacial surgery, treatment of lower jaw, its duration and reduction of rehabilitation period still remain as the urgent problem [1,2]. Prevention of inflammatory complications of lower jaw is one of the most actual problems of maxillofacial traumatology. In recent years the interest towards study of immune status during this pa-

thology and the possibility to make prognosis of inflammation complications by immune tests have greatly increased. During fractures of lower jaw the derangement in various rings of immunity were revealed [4,5,8,11,12], which can condition inflammation complications. Although according to the data offered in various references the nature of immune changes during fractures of lower jaw slightly differs. All authors stated that they observed decrease of both humoral and cell immunity indices. This suppress-

es the resistance of a human body and the progress of regeneration processes. Thus, depression of immunity (in the first place depression of T-cells), which develops shortly after obtaining the traumas [3], is the bad prognostic sign, when the risk of bone wound complications and the risk of developing traumatic osteomyelitis increases, while in the absence of such complications, we are encountered with significant prolongation of duration of healing of bone wounds.

Researchers, while defining the immune status of a body, use mostly blood tests, while potential diagnostic possibilities of this method during lower Jaw fractures are insufficient. Far greater morphological and biochemical shifts are taking place in the tissues and liquids located in the vicinity of pathological center.

We pursued to study the cell and humoral immune status of nonspecific resistance during fractures of lower jaw. We also planned to offer substantiated immune therapy, which would be fused with other etiotropic antimicrobial therapies and would enable us to improve markedly the results of anti-inflammation therapy and to decrease cases of purulent complications.

Material and methods. Immune studies were carried out in 20 patients with fractures of lower jaw. To study SIgA and lysozyme activity we took saliva by micro test tube [10]. Percentage of T- and B-lymphocytes (and their sub-populations) in blood was studied by micro method [9,14]; immunoglobulines were defined by radial immunodiffusion method [15]; system of interferon was estimated by in vitro stimulation of leucocytes [13], phagocyte activity of neutrophils was studied by the method of U.A. Kost and M.I.Stepko [7].

Results and their discussion. The obtained and presented data prove that (table 1) number of phagocytes is decreased by 14,5%, index of complete phagocytosis proved to be 2,2-times lower than the normal. Percentage index of lysozyme in saliva is decreased by 36,4%, that is, we can state boldly that according to the results obtained by us the patients studied by us revealed reliable data of reduction in phagocyte activity. Significant changes were observed in the interferon system. α -interferon is decreased by 48%, γ -interferon - by 62%. The above stated refers to significant deficit of factors of non-specific resistance during fracture of lower jaw and the necessity of application of immune regulators in this sphere.

Table 1.

No	Indices	Norm	Result	Difference	p<
1	Number of phagocytosis (Phag-com)%	75,5	64,5	11	0,05
2	Phagocytosis index (Phag.index)	6,3	2,93	3,37	0,001
3	Complete phagocytosis (%)	72,6	57,5	15,1	0,02
4	Lysozyme (Lyz) in saliva (%)	31,3	19,9	11,4	0,001
5	α -interferon (INF) (unit/ml)	43,3	23,2	20,2	0,001
6	γ -interferon (unit/ml)	31,8	12,4	19,4	0,001

The data given in table 2, show clearly that the most significant deflections are observed in the number of T-activators (effectors), which is decreased app. by 36% compared to the norm. Less changes are observed in total number of T-lymphocytes and T-helpers (5% and 11%, respectively); percentage of T-suppressors is increased, although insignificant, which refers to the possible auto-

immune changes. Slight is the decrease of the ratio of indices T-sup/T-helpers (0,43). If we consider the fact that T-active lymphocytes (effectors) are the important immune competent structures, and that in our cases their deficit is most sharply expressed in this ring, the obtained results refer to the urgency of application of immune therapy means stimulating T-lymphocytes.

Table 2. Cell immunity indices during lower jaw fracture

No	Indices	Norm	Result	Difference	p<
1	Number of T-phagocytes (T-com), %	52,4	50,1	2,3	0,5
2	Number of T-activators (effectors) (T-act) %	32,6	22,7	9,9	0,001
3	Number of T-helpers (T-hlp) %	36,8	32,9	3,9	0,02
4	Number of T-suppressors (T-sup) %	14,4	17,2	+2,6	0,5
5	Immune regulation index (li)	2,37	1,94	0,43	0,05

The offered data show also (table 3) that the studied pathology is characterized by insignificant decrease of number of B-lymphocytes (10%). Likewise is decreased IgG, IgA

and IgM composition. Especially interesting is decrease of SIgA in saliva (51%), which refers to sharp deficit in local immune status.

Table 3. Humoral immunity indices during lower jaw fracture

No	Indices	Norm	Result	Difference	P<
1	Number of B-lymphocytes (B-com) %	45,5	22,2	2,3	0,5
2	IgG (g/l)	12,5	10,6	1,85	0,05
3	IgA (g/l)	72,6	1,5	0,25	0,02
4	SIgA in saliva (g/l)	31,3	0,19	0,21	0,001
5	IgM (g/l)	43,3	0,92	0,28	0,05

Immune studies carried during fracture of lower jaw showed sharp decrease of the factors of nonspecific resistance, which was expressed in approximately 50% depression of phagocyte and interferon systems. Sharp decrease of lysozyme activity was also observed.

The obtained results, with the practical point of view, refer to the urgency of application of activators of phagocytosis, immune modulators of interferon and lysozyme, simultaneously with surgical, orthopedic and antimicrobial therapies. With the view of correction of cell immunity it is necessary to correct factors of T-lymphocytes and to heighten the activity of SIgA and lysozyme, as the factor determining local resistance.

The results obtained by us are significant with the view of both immunology and practical applied medicine. It enables us to carry out focused immunotherapy, which will be fused with other etiotropic anti microbial treatment and will help us to prevent complications of inflammation character during lower jaw fractures.

REFERENCES

1. Безруков В.М., Робустова Т.Г. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. - М.: "Медицина". - 2000.
2. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. - "Белмедкнига": 1999.
3. Долгушин И.И., Эберт Л.Я., Лифшиц Р.И. Иммунология травмы. - Изд. Уральского университета: 1989.
4. Зуев В.П., Тихонова Г.Б. Прогностическое значение иммунологических исследований при гнойно-воспалительных осложнениях у больных с переломами нижней челюсти // Стоматология. - 1982. - N5. - С. 41-42.
5. Зуев В.П., Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. - "Белмедкнига": 1999.
6. Козлов И.А., Маркелов И.М. и др. Иммунологические показатели крови больных с переломами нижней челюсти как Прогностический признак развития травматического остеомиелита // Мед. Жур. Узбекистана. - 1980. - N6. - С. 27-29.
7. Кост У.А., Степко М.И. Справочник по клиническим методам исследования. - М.: "Медицина". - 1975. - С. 185.
8. Матчин А.А., Смолягин А.И., Лебедев В.В. Показатели естественного иммунитета у больных с переломами нижней челюсти // Стоматология. - 1985. - N3. - С. 40-42.
9. Мотавкина Н.С. и др. Микрометоды в иммунологии. - Владивосток: 1987. - С.181.
10. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии

и аллергологии. - Минск: "Беларусь". - 1987. - С. 223.

11. Робустова Т.Г., Каргаполова И.И., Пинелис И.С. Иммунологический статус больных с переломами нижней челюсти // Стоматология. - 1987. - N6. - С. 24-26.

12. Рузин Г.П., Петрова Г.И., Захаров Ю.С. Состояние неспецифических факторов защиты организма при травматических повреждениях и воспалительных процессах нижней челюсти // Стоматология. - 1982. - N2. - С. 31-33.

13. Соловьев В.Д., Бектимиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. - М.: "Медицина". - 1981. - С. 268.

14. Jondal M. et al. Surface markers human T and B lymphocytes. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosette with sheep red blood cells // J. Exp. Med. - 1972. - N136. - P. 207-222.

15. Mancini G. et al. Immunochemical quantification of antigens by single radial immunodiffusion // J. Immunochemistry. - 1965. - N2. - P. 235-254.

SUMMARY

IMMUNE STATUS DURING FRACTURE OF LOWER JAW

Kublashvili M., Menabde G., Korsantia B., Apridonidze K.

Department of Surgical Stomatology and Orthopedics; Department of Microbiology and Epidemiology, Tbilisi State Medical Academy; Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences

Immune status during fracture of lower jaw is a very important factor of pathogenesis. Immune depression is developing shortly after the trauma and it turns out to be a bad prognostic sign, during which the risk of developing the bone wound complications and traumatic osteomyelitis increase, and in case of absence of such complications we are faced with significant extension of a term of healing of bone wounds.

We have carried out immune studies in 20 patients with lower jaw fractures. To study SIgA and lysozyme activity we took saliva and studied percentage of T- and B-lymphocytes (and their sub-populations) in blood by the use of micro method. Immunoglobulins were defined by the method of radial immunodiffusion; we determined the interferon system by in vitro stimulation of leucocytes; neutrophilic phagocyte activity was studied by the method of Kost U.A. and Stepko M.I.

According to the obtained results, during fractures of lower jaw sharp decrease of interferon system and significant decrease of phagocyte activity was observed. Likewise was decreased lysozyme and SIgA indices, which refer to the depression of immune status of mouth cavity. From the cell immunity indices the decrease of T-activators and T-helpers and reduction of immunoregulation index should be emphasized. Quantity of B-lymphocytes was decreased by 10%.

With the practical point of view the obtained results refer, alongside with carrying out the surgical, orthopedic and anti-microbial treatments, to the urgency of application of activators of phagocytosis, interferon and lysozyme immunomodulators. With the view of correction of cell immunity it is necessary to correct factors of T-lymphocytes and to increase activity of SigA and lysozyme, as the factors determining local resistance.

The results obtained by us are rather important with the view of both immunology and applied, practical medicine. It enables us to lead the substantiated immune therapy, which will be harmonized with other etiotropic anti microbial therapy and will help us to improve significantly the results of anti-inflammation therapy and to decrease cases of purulent complications.

Key words: fracture of lower jaw, immune status, immune depression, SIgA, lysozyme, T- and B - lymphocytes, interferon system, immune modulator, traumatic osteomyelitis, inflammatory complications, non-specific resistance, cell and humoral immunity, phagocytosis, neutrophil, saliva.

РЕЗЮМЕ

ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ ПЕРЕЛОМЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Кублашвили М.А., Менабде Г.Т., Корсантия Б.М., Апридонидзе К.Г.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра хирургической стоматологии и ортопедии, кафедра микробиологии и эпидемиологии; Институт биотехнологии медицинской академии Грузии

При переломах нижней челюсти весьма значимым фактором патогенеза является иммунный статус. Вскоре после

травмы развивается иммунодепрессия, что является плохим прогностическим признаком, так как возрастает риск осложнений костных ран и развития травматического остеомиелита. В случае отсутствия указанных осложнений имеет место значительное увеличение продолжительности сращения костных ран.

Нами проведено иммунологическое обследование 20-и пациентов с переломами нижней челюсти. Для изучения активности SigA и лизоцима забирали слюну; процент Т и В лимфоцитов (и их субпопуляций) в крови изучали микрометодом; определение иммуноглобулинов производилось методом радиальной иммунодиффузии; систему интерферона оценивали *in vitro* стимулированием лейкоцитов; фагоцитарную активность нейтрофилов изучали методом Коста У.А. с соавт.

С практической точки зрения у больных с переломами нижней челюсти полученные результаты указывают на необходимость применения активаторов фагоцитоза, иммуномодуляторов интерферона и лизоцима параллельно с хирургическим, ортопедическим и антимикробным лечением. С точки зрения коррекции клеточного иммунитета необходима коррекция Т лимфоцитарного фактора и увеличение активации SigA и лизоцима, как определяющего фактора местной резистенции.

Полученные нами результаты значительны как с иммунологической, так и с точки зрения прикладной практической медицины. Они дают возможность проведения обоснованной иммунотерапии, совмещенной с другим этиотропным антимикробным лечением, значительного улучшения результатов противовоспалительной терапии и уменьшения числа гнойных осложнений.

Рецензент: д.м.н., проф. В.Э. Курашвили

Научная публикация

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ДЕЛУ ОРГАНИЗАЦИИ ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ АДЖАРИИ

Накашидзе М.Г.

Министерство труда, здравоохранения и социальной помощи Аджарии

Системный подход к организации медицинской помощи основан на принципе непрерывного улучшения качества всего спектра медицинских услуг при определенном состоянии пациента (заболевания), включая амбулаторные, стационарные и вспомогательные услуги. Путем убеж-

дения врачей следовать определенным рекомендациям, оценивая результаты по уровню их выполнения, и затем, доводя материалы экспертной оценки этих результатов снова до врачей, уменьшается разноречивость в оказании медицинских услуг, достигаются лучшие результаты [2-6].

Каким бы логичным и многообещающим ни казался такой подход, есть несколько факторов, мешающих его развитию. Например, стоимость. Сторонники этого подхода не располагают убедительными доказательствами того, что система организации в процессе лечения заболеваний ведет к экономии затрат, однако, по другим сведениям в некоторых случаях он обходится дороже [7,8]. Очень немногие организаторы здравоохранения имеют достаточно современные информационные системы, которые могли бы обеспечить врачей необходимыми данными для успешного системного лечения заболевания, а крупные мероприятия по модернизации программного и технического обеспечения требуют крупных инвестиций [1]. И, наконец, многие врачи остаются скептически настроенными в отношении приемлемости и эффективности клинических рекомендаций.

Целью нашего исследования явилось определение адекватности ряда новых организационных схем, позволяющих достаточно легко и эффективно внедрить системный подход в ходе организации ранней диагностики и лечения острых хирургических заболеваний.

Материал и методы. В качестве модели использованы случаи запоздалого поступления в стационар пациентов с острой кишечной непроходимостью, патологией, продолжающей оставаться одной из самых актуальных и трудноразрешимых в неотложной хирургии. Представленная нами работа основывается на углубленном анализе статистического материала, отображающего организацию ранней диагностики и лечения острой кишечной непроходимости в амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях Аджарской автономной республики.

Исследование проводилось в хирургических стационарах Аджарии (Республиканская клиническая больница МЗ Аджарии и I городская больница г. Батуми).

Для исследования была отобрана репрезентативная часть генеральной совокупности пациентов, проопе-

рированных по поводу острой кишечной непроходимости с использованием критерия, определяющего необходимое количество наблюдений:

$$N = \frac{t^2 pq}{\Delta^2}$$

Оценка спектра девиаций тактики врачей как на амбулаторно-поликлиническом, так и на стационарном этапах оказания медицинской помощи осуществлялась с учетом социально-экономических, психологических и клинических показателей, что позволяет нам основательно осмыслить проблему. Вместе с тем, интерес представляет не столько выявление отдельных нарушений в ведении пациентов или клинический диагноз, а оценка типов поведения в системе врач-больной, т.е. нахождение такой информации, в которой отображалась бы характеристика лечебно-диагностического процесса, что является столь важным в процессе планирования хирургической интервенции.

Использованная методология позволила выявить абсолютную и относительную величину, типы, возрастную и половую структуру (95% интервал достоверности) и некоторые признаки, препятствующие обеспечению качественного лечебно-диагностического процесса у этой группы больных.

Для статистического анализа полученных данных мы использовали тест X^2 , ANOVA (дисперсионный анализ) и мультивариационную логистическую регрессию.

Результаты и их обсуждение. Несмотря на определенное изменение существующей ситуации, в Грузии продолжает сохраняться тенденция роста числа больных, которые с опозданием получают необходимую хирургическую помощь. Кроме того, следует отметить тот факт, что, несмотря на серьезные экономические проблемы, возникающие у пациентов в ходе оплаты медицинских услуг, число хирургических операций, производимых по срочным показаниям, за последние годы практически продолжает оставаться на одном уровне (рис.).

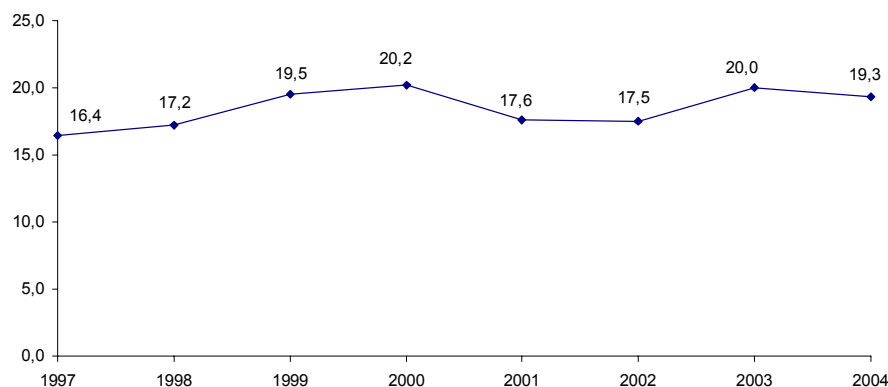


Рис. Динамика экстренных хирургических вмешательств в Грузии в 1997-2004гг. (на 1000 населения)

В этой связи небезинтересны результаты анализа структуры причин обращения в хирургический стационар пациентов с острой кишечной непроходимостью.

Как свидетельствуют данные, проанализированные нами в ходе проведения исследования в Аджарии, на сегодняшний день значительно реже встречаются такие причины, как узлообразование, заворот, инвагинация, в то же время возрастает частота обтурационной и

спаечной непроходимости.

Следует особо отметить тот факт, что серьезное влияние на план оперативного вмешательства и дальнейший прогноз заболевания имеет время поступления в стационар пациентов. В связи с этим, привлекает внимание тот факт, что на протяжении последних лет продолжает оставаться практически на одном уровне доля пациентов, поступивших в стационар с более чем 24-часовым опозданием (таблица 1).

Таблица 1. Число пациентов, поступивших в хирургические стационары Грузии с острыми хирургическими заболеваниями

	Поступили в стационар			Среди пациентов, поступивших в стационар			
	Всего	В том числе с 24-часовым опозданием		Не было оперировано	Летальность (%)	Оперировано (%)	Летальность (%)
		Всего	%				
Острая кишечная непроходимость	1180	285	24,1	108	6,5	1072	7,5
Острый аппендицит	7041	1499	21,3	21		7020	0,04
Перфорированная язва желудка и 12-перстной кишки	765	104	13,6	39		726	3,0
Кровотечения из жел.-киш.тракта	861	250	29,0	643	2,2	218	6,9

В связи с тем, что фактор времени при лечении больных с острой кишечной непроходимостью играет часто решающую роль, очевидно, что основные диагностические исследования должны проводиться непосредственно после опроса и осмотра пациентов, после чего одни из них направляются сразу в операционную, где проведение краткой предоперационной подготовки должно быть сведено до минимума. Другая группа пациентов проходит интенсивную терапию либо в качестве предоперационной подготовки, либо для более детальной диагностики или консервативного лечения.

Ответственным моментом в лечении острой кишечной непроходимости является определение показаний для госпитализации пациента и при его доставке в стационар - к операции. В случаях странгуляционной формы

заболевания этот вопрос решается однозначно в пользу неотложного хирургического вмешательства. Лечение спаечной тонкокишечной и обтурационной толстокишечной непроходимости при отсутствии признаков нарушения мезентериального кровотока, перитонита и интоксикации тяжелой степени начинали с интенсивной консервативной терапии. Однако, как показали результаты исследования, происходят значительные задержки как на догоспитальном этапе, так и непосредственно в стационаре, что, безусловно, ухудшает прогноз заболевания и серьезно отражается на качестве оказываемой медицинской помощи. Несмотря на проводимые меры, с использованием старых методов управления в Аджарии чрезвычайно медленно снижается уровень опозданий с госпитализацией пациентов, требующих срочной хирургической операции (таблица 2).

Таблица 2. Число пациентов, поступивших в ведущие хирургические стационары Аджарии с острыми хирургическими заболеваниями

	2002 год				2003 год				2004 год			
	Всего	Экстренн.			Всего	Экстренн.			Всего	Экстренн.		
		Позднее 24ч.	%%			Позднее 24ч.	%%			Позднее 24ч.	%%	
I гор. больница г. Батуми	576	139	75	53,9	564	132	50	38,8	549	163	69	42,3
Респ. клин. больница	1488	440	49	11,1	1247	358	82	22,9	1169	326	97	29,8

Не менее проблемным остается и то, что потери времени уже в стационаре, несмотря на необходимость срочного оперативного вмешательства, составляют в среднем от одного до трех часов. Даже в случае необходимости дополнительных консультаций и обследований эти потери достаточно серьезно отражаются на дальнейшем прогнозе. Важно отметить, что почти в половине случаев неблагоприятные исходы оперативного лечения острой кишечной непроходимости связаны с тактическими ошибками, допущенными не только на догоспитальном этапе, но и в процессе предопе-

рационной подготовки и во время операции.

В связи с этим, учитывая необходимость системного подхода к решению данной проблемы во всех звеньях цепи (пациент (и члены его семьи), участковый врач, врач скорой помощи, хирург районной больницы (нередко на селе его вызывают для консультации на дом перед транспортировкой больного), персонал хирургического стационара) начато внедрение организационных мер, которые, на наш взгляд, обеспечат эффективность лечения (таблица 3).

Таблица 3. Сравнительные характеристики старой и новой организационных моделей системного управления качеством медицинской помощи

Существующая модель	Новая, системная модель
Индивидуальный процесс принятия решений	Процесс принятия решений, основанный на принципе консенсуса
Индивидуальная ответственность	Коллективная ответственность
Общие, неформальные процедуры контроля	Четкая формализованная структура управления
Медленная оценка	Четкие формализованные - процедуры контроля
Стиль руководства, не ориентированный на группу	Индивидуальный контроль со стороны руководства
Личные, неформальные отношения с подчиненными	Быстрая оценка
Продвижение, основанное на старшинстве и стаже работы	Ориентация на достижение индивидуальных результатов
Неспециализированная профессиональная подготовка	Целевые формальные рабочие отношения с подчиненными
Определение размера оплаты независимо от других факторов (стаж работы, показатели работы группы и т. д.)	Продвижение, основанное на индивидуальных достижениях и результатах
Долгосрочная занятость	Специализированная профессиональная подготовка
	Связь размера оплаты с индивидуальными результатами и производительностью труда

Проведенное нами исследование еще раз показало, что профилактика, ранняя диагностика, транспортировка и лечение больных с острой кишечной недостаточностью не должно сводиться к одному только устранению препятствий, связанных с компетентностью врачебного персонала, это достаточно сложный организационный процесс, требующий системного подхода. Его осуществление требует многостороннего подхода и больших затрат сил и средств. Без соблюдения этих совершенно необходимых условий невозможно сколько-нибудь существенно улучшить исходы этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поваженко И.Е., Братюха С.И., Калиновский Г.Н. Частная хирургия: Учеб. пособие. Под ред. докт. вет. наук Поваженко И.Е. - К.: Выща шк. - 1991. - 576 с.
2. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. - М.: Медицина. - 1989. - 288 с.
3. Теория и практика интенсивной терапии. Под ред. Варги П. Пер. с венг. - К.: Здоров'я, - 1973. - 604 с.
4. An International Conference on Health Promotion. The move towards a new Public Health. - November 17-21, 1986. - Ottawa - Ontario, Canada. - 1986. - P. 1-520.
5. Brown L., Franco I., Rafeh N., Hatzel T. Quality Assurance of

- Health Care in Developing Countries. - Center for Human services. - Bethesda, Maryland: 1993. - P. 1-342.
6. Bruyniks N.P. Reproductive Health in Central and Eastern Europe. - 1994. - N 23(3). - P. 203-15.
 7. Bindari-Hammad A.H., Smith D.L. Primary Health Care Reviews. Guidelines and methods // WHO. - Geneva: 1992. - P. 1-215.
 8. Donaldson C., Gerard K. Health Care Financing. The visible Hand. - London. - The Macmillan Press LTD:1994. - P. 1-209.

SUMMARY

CURRENT TRENDS OF USING EVIDENCE BASED MEDICINE PRINCIPLES IN URGENT SURGICAL SERVICE DEVELOPMENT IN ADJARA

Nakashidze M.

Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Adjara

Ongoing social and economic processes in Georgia had a strong influence on the basic health indicators of the population.

Change of usual lifestyle, poor living conditions, worsening of communications and unemployment leads to condition of the chronic stress and development of related pathologies. According to the current statistics there is a great increase in the cases of surgical pathology.

Taking into account the existing realities the serious problem is a provision of and accessibility to the health services designated for this groups of the population.

Based on the advanced methods of research the author of the article studied in Adjara the social environment, working and living conditions and effectiveness of preventive, curative and rehabilitative surgical care rendered to the patients with severe surgical pathologies.

There have been carried out the analysis of the processes, characterising health and medical activities of the population of Autonomous Republic. The author believes, that despite the number of problems in health system, introduction of well organised primary health care will make possible to provide the majority of patients with timely and qualified care.

Key words: primary health care, evidence based medicine, surgical pathology.

РЕЗЮМЕ

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ДЕЛУ ОРГАНИЗАЦИИ ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ АДЖАРИИ

Накашидзе М.Г.

Министерство труда, здравоохранения и социальной помощи Аджарии

Серьезные изменения в социально-экономическом положении и образе жизни населения Грузии в конечном итоге нашли свое отражение в изменении структуры и динамики заболеваемости. В этой связи внимание исследователей привлекает проблема роста запоздалого обращения в стационарные учреждения пациентов с острой хирургической патологией.

Острая кишечная непроходимость остается актуальной проблемой. Определение показаний к консервативному или опе-

ративному лечению, выбор тактики хирургического вмешательства или интенсивной терапии оказывают решающее влияние на исход заболевания. При этом значительная роль принадлежит выполнению комплекса необходимых и достаточных диагностических мероприятий, как при первичной диагностике, так и в динамике. Ведение послеоперационного периода необходимо рассматривать как продолжение единой программы лечебных мероприятий.

Достаточно отметить, что в настоящее время каждое 6-ое обращение в стационар происходит позднее 24 часов после начала заболевания, что, в конечном итоге, безусловно, находит свое отражение в росте числа послеоперационных осложнений.

Одной из основных причин создавшегося положения является снижение доступности населения как к службам стационарной, так и первичной медицинской помощи страны. Вместе с тем, серьезную проблему представляет недостаточная медицинская осведомленность населения, затруднения с транспортировкой больных, необоснованно широкое использование болеутоляющих средств, продажа которых в основном осуществляется аптечными учреждениями без рецепта.

С использованием современных методов исследования изучены причины запоздалых обращений в хирургический стационар с учетом возраста, пола, места проживания, дохода и ряда других параметров.

На основании проведенного системного анализа указывается на необходимость проведения организационно-структурных реформ в системе первичного здравоохранения страны, в частности, восстановления сети ФАП-ов, что позволит расширить доступность сельского населения к получению необходимой медицинской помощи, и, в конечном итоге позволит снизить долю запоздалых обращений по поводу острой хирургической патологии в стационары страны.

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

Научная публикация

МОНИТОРИНГ УРОВНЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРОБНЫХ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ В ПЕРИОД 2003-2005 гг.

Чиквиладзе Д.П., Метревели Д.А., Микеладзе М.Л., Гачечиладзе Х.Э., Иосебашвили Т.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии

На современном этапе в связи с изменением условий и образа жизни людей, развитием медикосанитарной помощи происходит рост темпов эволюции микроорганизмов и вызываемых ими у человека болезней.

Одно из наиболее значительных проявлений этого процесса является уменьшение распространения общих и увеличение удельного веса и абсолютного количества местных инфекционных болезней. В настоящее время

на местные инфекции приходится основная доля заболеваний, занятых стационарных коек, поликлинических посещений, расходов на медицинское обслуживание, трудовых потерь по болезни [2,4,6].

В качестве главных причин роста местных инфекций можно назвать нарастание и широкое распространение внутрибольничных, оппортунистических, хронических и эндогенных инфекций, большинство нозологических форм которых протекает локально.

Местные инфекционные заболевания по этиологической структуре, условиям развития, патогенезу, иммунологическому ответу, клиническим проявлениям, эпидемиологическим закономерностям существенно отличаются от общих инфекций. Соответственно, их профилактика и терапия, безусловно, имеют особенности. Это бесспорное положение часто не соблюдается прежде всего потому, что в профилактике и терапии местных инфекций, в отличие от общих, высока доля эмпирического подхода [1,7,9].

Важность внедрения в клиническую практику рационально ограниченного списка антибиотиков связана с необоснованно высокой частотой их назначения, особенно в отделениях интенсивной терапии, особенностями экологии в этих подразделениях и высокой себе-стоимостью терапии. Основой построения формуляра являются нозологическая структура пациентов отделения, микробный пейзаж возбудителей инфекции, характер и уровень их резистентности к антибиотикам, результаты доказательных исследований по сравнительной оценке эффективности антимикробных препаратов, фармакоэкономический анализ, а также реальные возможности бюджета, фондов обязательного медицинского страхования и самих пациентов [3,8,11].

В настоящее время для создания формулярного списка антимикробных средств предлагается следующая группировка: препараты для профилактики инфекционных осложнений респираторного тракта при искусственной вентиляции легких, антибиотики для терапии внебольничных инфекций, антибиотики для терапии госпитальных инфекций, возникших в профильных отделениях и в период нахождения в отделении интенсивной терапии.

Следует отметить, что важность подготовки и внедрения в клиническую практику рационально ограниченного списка антимикробных средств, и первую очередь для отделений реанимации и интенсивной терапии, обусловлена по крайней мере тремя обстоятельствами: во-первых, организация отделений реанимации и интенсивной терапии в крупных многопрофильных больницах существенным образом изменила и продо-

жает менять экологию лечебно-профилактических учреждений. Улучшение результатов лечения и увеличение продолжительности жизни при ряде критических состояний за счет использования новых, в том числе инвазивных технологий, сопровождаются ростом частоты нозокомиальных инфекций и резистентности отдельных патогенов к антибиотикам, появлением новых, клинически значимых возбудителей. В этих условиях стал реальностью перенос микроорганизмов вместе с больным из отделений реанимации и интенсивной терапии в профильные отделения; во-вторых, она обусловлена не-обоснованно высокой частотой назначения антибиотиков в период интенсивной терапии: свыше 90% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии в России и 70% - в странах Западной Европы; в-третьих, высокой стоимостью лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, особенно пациентов с сепсисом [4,5,8-12].

Целью исследования явился анализ изменчивости уровня чувствительности/резистентности микробных штаммов к современным антибиотикам - представителям основных групп в период 2003-2005 годов.

Материал и методы. В указанный промежуток времени у хирургических больных был выделен 871 штамм разных микробных видов.

Материал для исследования брали стерильным тампоном из раневой поверхности или операционной раны, исследовалась также венозная кровь.

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили согласно классическим методам исследования, принятых в микробиологии. Был использован как качественный, так и количественный методы микробиологического исследования [5]. Чувствительность/резистентность выделенных микроорганизмов к антибиотикам проводилась двумя методами: диско-диффузионным методом с использованием стандартизированных бумажных дисков, пропитанных антибиотиками и методом серийных разведений в агаре, с целью определения минимальных бактерицидных доз (МБК) [5]. Полученные в результате исследования данные обрабатывались методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования, которое проводилось в течение трех лет (2003-2005 гг.) в отделениях общей и гнойной хирургии в университетской клинической больнице, был выделен 871 микробный штамм разных видов микроорганизмов. Как следует из таблицы 1, в микробной структуре раневых инфекций высеваемость грамотрицательной микрофлоры (509 микробных штаммов) превалировала над грамположительной микрофлорой

(362 микробных штаммов) в 1,5 раза. Следует отметить, что в 37% случаев выделенные микроорганизмы

носили госпитальный характер, так как выделялись от больных через 48 и более часов после госпитализации.

Таблица 1. Микробный пейзаж раневых инфекций

№	Вид микроорганизма	2003 год		2004 год		2005 год		всего	
		Абс. колич	%	Абс. колич	%	Абс. колич	%	Абс. колич	%
1.	S. aureus	58	54,7	27	25,5	21	19,8	106	12,2
2.	S. epidermidis	59	53,1	30	27,02	22	19,8	111	12,7
3.	S. pyogenes	10	22,7	15	34,13	19	43,2	44	5,01
4.	S. faecalis	28	43,01	21	32,3	16	24,6	65	7,5
5.	E. coli	44	32,1	57	41,6	36	26,3	137	15,7
6.	E. vulneris	14	36,8	13	34,2	11	28,9	38	4,4
7.	Proteus spp.	34	52,3	18	27,6	13	20	65	7,5
8.	P. aeruginosa	62	37,3	58	34,9	46	27,7	166	19,1
9.	E. agglomerans	15	41,6	9	25	12	33,3	36	4,1
10.	Morganella spp	13	68,4	6	31,6			19	2,2
11.	Edwardsiella spp	12	60	8	40			20	2,3
12.	Cedacia spp	10	35,7	1	3,6	17	60,7	28	3,2
13.	Candida	13	36,1	15	41,7	8	22,2	36	4,1
	всего	372	42,7	278	31,9	221	25,4	871	

Таблица 2. Средний процентный уровень резистентности микроорганизмов к представителям последних поколений всех известных групп антибиотиков, в период 2003-2005 гг.

	пенициллины	аминогликозиды	макролиды	линкозаминны	гликопептиды	рифампицин	цефалоспорины	монобактамы	фторхинолоны	карбапенемы	тетрациклины
S. aureus	67,0	57,34	68,81	78,89	0	48,35	44,0	-	26,57	22,72	67,85
S. epidermidis	44,1	36,5	47,9	53,56	0	44,28	24,78	-	10,3	4,27	37,2
S. pyogenes	32,8	96,22	34,57	44,67	0	34,39	26,01	-	13,21	2,86	52,98
S. faecalis	59,8	98,09	65,35	99,45	50,79	55,06	59,67	-	37,9	12,64	98,72
E. coli	83,65	63,4	95,61	100	100	83,99	57,79	52,55	41,95	23,91	84,37
E. vulneris	84,75	63,07	96,94	100	100	71,12	56,56	52,77	52,77	22,22	89,17
Proteus spp.	81,87	63,86	100	100	100	63,46	55,33	45	23,5	13,24	83,43
P. aeruginosa	93,98	58,9	100	100	100	86,21	57,59	46,51	34,54	33,11	100
E. agglomerans	81,93	49,9	95,89	100	100	66,66	47,64	55,73	29,41	21,05	66,66

В 49% случаев микроорганизмы выделялись в виде различных микробных ассоциаций (по два, три, иногда и более разных микробных видов).

В результате проведения количественного анализа было установлено, что микроорганизмы практически во всех случаях выделялись в больших количествах и колониеобразующая единица (КОЕ) в среднем равнялась 10^5 - 10^6 и реже - 10^7 - 10^8 .

В исследуемый период определение чувствительности\резистентности выделенных микробных штаммов к антибиотикам показало, что имеет место четко выражен-

ная тенденция роста антибиотикорезистентности по всем видам микроорганизмов. Так, например, уровень резистентности к пенициллинам штаммов золотистого стафилококка варьировал в пределах 63,65-70,71%; эпидермиального стафилококка - от 38,71 до 42,5%; гнойродных стрептококков - от 26,6 до 31,57%; штаммов кишечной палочки - от 75,25 до 85,25%. Уровень резистентности штаммов протей колебался в пределах от 79,5% до 82%. Особенно высокий уровень резистентности был зафиксирован в отношении штаммов синегнойной палочки от 89,54 до 94,64%. Следует отметить, что подобная тенденция была зафиксирована и в отношении всех остальных групп антибиотиков. Полученные результа-

ты несомненно вызывают большую озабоченность сложившейся ситуацией.

В таблице 2 представлены средние показатели уровня резистентности микроорганизмов, выделенных у больных с раневыми инфекциями к разным группам антибиотиков. Проведенные нами исследования еще раз подтверждают тезис о том, что арсенал антимикробных средств, к сожалению, все больше и больше сокращается. Как видно из таблицы 2, в настоящее время в нашем регионе наиболее эффективными являются цефалоспорины третьего и четвертого поколений, фторхинолоны и карбапенемы.

Проведенные исследования еще раз дают основание для рекомендации стратегии более совершенного использования антибиотиков для лечения, в первую очередь, стационарных больных: активно действующая аптека и терапевтический комитет; больничный арсенал антибиотиков «без излишеств»; бланки для выписывания антибиотиков; перманентное рассмотрение вопросов использования антибиотиков с обратной связью для персонала; рассмотрение данных об экспериментальном определении чувствительности выделенных микробных штаммов к антибиотикам; поэтапное инструктирование персонала - личное и с использованием руководств по антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактике; ограничение использования некоторых антибиотиков и контроль со стороны представителей фармацевтической службы. Ответственность за регулирование применения антибиотиков в стационаре должна возлагаться на лечащих врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н., «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии», М. 2002, - 379;
2. Страчунский Л. С., Козлова Р. С. «Современные методы клинической микробиологии». Выпуск 1.М. 2003, - 103;
3. Михайлова В. С., Гаранина Е. Н., Макарова Н. А., - Обеспечение качества в лабораториях клинической микробиологии (бактериологии). Ж. Клиническая лабораторная диагностика, 1999, 4, 19-21;
4. Сидоренко С.В. Некоторые проблемы диагностики и этиотропного лечения бактериальных инфекций в интенсивной терапии. Ж. Вестник интенсивной терапии. 1998, - прил. «Антибактериальная терапия», № 1, - 12;
5. Страчунский Л. С. Политика применения антибиотиков в отделениях интенсивной терапии // Материалы Международной конф. «Нозокомиальные инфекции в отделениях интенсивной терапии.» М., 1998, 19-20; — 6. Яковлев С. В., Суворова М. П. Антибактериальное лечение тяжелой госпитальной пневмонии: возможности монотерапии. // Вестник интенсивной терапии, 1998, прил. «антибактериальная терапия», 21-31;
7. Руднев В. А. Сепсис: современный взгляд на проблему. // Клиническая антимикробная химиотерапия, 2000, т. 2. № 1, 2-7;
8. Basoli A., Meli E. Z., Mazzocchi P. Imipenem / cilastatin (1,5 g. daily) versus meropenem (3,0 g. daily) in patients with intra-abdominal infection; results of prospective, randomized, multi-

- centre trial // Scand. J. Infect. Dis., 1997, v. 29, 503-508;
- S) 9. Craven D. E., Kunches L. M., Lichtenberg D. A. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients // Arch. Intern. Med., - 1999, v. 149, 1161-1168;
10. Livermore D. M. p-lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. Clin. Microbiology Rev., 1999; v. 8, 557-584;
11. Appleton A. Evaluation of a Novel Diagnostic Disc Method for Detection of Extended Spectrum p-lactamases proceeding 3rd ECC. Madrid, 2000, Abstract T. 304;
12. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighth Informational Supplement. NCCLS document M 100-S13 (M7). NCCLS, Wayne, PA 2003.

SUMMARY

MONITORING OF LEVEL OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MICROBIAL STRAINS, ISOLATED IN CASES OF SURGICAL INFECTIONS IN PERIOD FROM 2003 TO 2005 YEARS

Chikviladze D., Metreveli D., Mikeladze M., Gachechiladze Kh., Iosebavili K.

Tbilisi State Medical University, department of Microbiology

Microbial structure of surgical infections and level of antibiotic resistance of microbial strains isolated in period from 2003 to 2005 years was investigated.

As a result of performed investigation, 871 strains of different microbial species were isolated. It occurred that, in microbial structure of wound infections isolation of gram-positive microflora (509 strains) was 1,5 times higher than gram-negative (362 strains). Quantitative analysis has shown, that microorganisms were isolated in high amount, $COU=10^5-10^8$. In 49% of cases microorganisms were isolated as microbial associations. In 37% of isolated microorganisms they had Nosocomial features. Investigation of sensitivity of microorganisms to antibiotics of all known group has shown tendency of rise of level of resistance even to modern antibiotics. It was found out Cephalosporins, Phtorhinolons and Karbapenems are showing good result.

Basing on performed investigations could be recommended - strictening of strategy and control in use of antibiotics.

Key words: structure of microflora, antibioticoresistans.

РЕЗЮМЕ

МОНИТОРИНГ УРОВНЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРОБНЫХ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ В ПЕРИОД 2003-2005 гг.

Чиквиладзе Д.П., Метревели Д.А., Микеладзе М.Л., Гачечиладзе Х.Э., Иосебашвили Т.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии

Изучена микробная структура хирургических инфекций и уровень антибиотикорезистентности выделенных микробных штаммов в период 2003-2005 гг.

В результате проведенного исследования был выделен 871 штамм разных видов микроорганизмов. В микробной структуре раневых инфекций высеваемость грамотрицательной микрофлоры (509 штаммов) превосходила высеваемость грамположительной микрофлоры (362 штаммов) в 1,5 раза. Количественный анализ показал, что микроорганизмы высевались в больших количествах, КОЕ= 10^5 - 10^8 . В 49% случаев микробы выделялись в виде микробных ассоциаций. 37% выделенных микроорганизмов носили госпитальный характер. Изучение чувствительности выделенных микроорганизмов к ан-

тибиотикам всех известных групп показало, что имеет место тенденция роста уровня резистентности даже к современным антибиотикам. Хорошо работают антибиотики III и IV поколений цефалоспоринов, фторхинолонов и карбапенемов.

Проведенные исследования дают основание для рекомендации ужесточения стратегии и контроля за применением антибиотиков.

Рецензент: д.м.н., проф. И.М. Мчедlishvili

Научная публикация

INFLUENCE OF EXPERIMENTAL HYPERTHYREOSIS ON HEPATOCYTES' CELL CYCLE IN WHITE MICE

Gujabidze N., Rukhadze R.

Department of Histology, Cytology and Embryology, Tbilisi State Medical Universit

The thyroid hormones affect cell growth, differentiation and regulate metabolic functions via its interaction with the thyroid hormone nuclear receptors [5]. Existing data suggest that the thyroid hormones play the essential regulatory role in the process of hepatocyte proliferation and polyploidization.

T_3 has been shown to be a powerful inducer of hepatocyte proliferation in the rats and its mitogenic capacity has been used for experiments on gene therapy and repopulation of hepatocytes [10]. Although T_3 is known to have a strong mitogenic effect on hepatocytes in vivo [3], little is known about long-term effects of thyroid hormone on liver parenchyma [2].

Thyrotoxicosis may be associated with a variety of abnormalities of liver function, however the pathogenesis of hepatic dysfunction in thyrotoxicosis is unknown [8]. Recent data confirm the role of hyper- and hypothyroidism in cell death by apoptosis in rat liver [1].

Here we have studied the effect of thyroid hormone on the cell cycle of hepatocytes in white mice during experimental hyperthyreosis.

Materials and methods. In order to achieve the set goal the study was performed on 74 laboratory white mice. The mice were placed in identical conditions, in the vivarium of TSMU.

According to their age the animals were distributed in three groups: I – juvenils (50-90 days old), II – adults (3-10 months old) and III- senescent (16-20 months old). Each age group was separated into two - experimental (42 animals) and control (32 animals) sub-groups. The animals of the experimental group during 28 days underwent injections of L-thyroxine on daily basis 50 mcg per 1 kg body weight. The animals of control group correspondingly receive the same amount of physiological solution.

The animals were killed under ether narcosis on the 28-th day of experiment. In order to study the specificity of hepatocyte cell cycle we separated the nuclei using the method of Chauvea (1956), modified by Georgiev (1960). For this purpose we placed liver tissue in TMS solution for 3-5 minutes (all procedures were carried out at 4°C temperature); afterwards liver tissue was dried separately; liver 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 centrifugation of the homogenate at 18000 x g for 40 min. Received pure of nucleis was suspended in TMS solution and centrifugated at 600 x g during 10 min. 70% ethanol was added to the pellet and samples were incubated overnight at 4°C. Than 10 ml of RNase (10mg/ml) was added and samples were incubated during 30 min at RT. 1 ml of EB staining solution was added, samples were incubated during 30 min at RT.

Analysis of hepatocytes was conducted in line with the dynamic method of flow cytometers, using the equipment of Becton Dickinson (Mountain View, CA). As a result of the analysis number of apoptotic, diploid (G_0/G_1), tetraploid (G_2/M), poliploid nuclei and nuclei in the S phase was counted. Statistical analysis was performed using Stu-

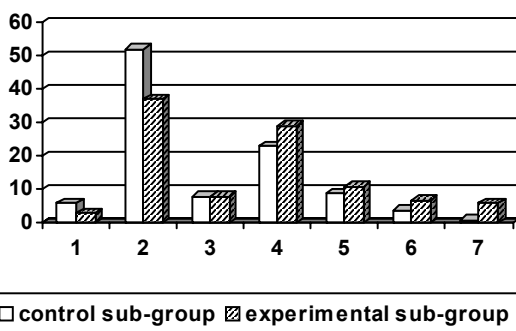
dent's t-test for independent samples, and p values < 0,05 were considered significant. Data are presented as mean (standard deviation).

Results and discussion. The obtained experimental data are shown in table.

Table. Distribution of experimental and control sub-groups hepatocytes nuclei in cell cycle

Phases of cell cycle		M 1 apoptosis	M 2 Diploid nuclei G_0/G_1	M 3 Nuclei in S phase	M 4 tetraploid nuclei	M 5 octaploid nuclei	M 6 poliploid nuclei-- 16n	M 7 -poliploid nuclei 32n
GROUPS								
I group	Control sub-group	5,07%± 0,78%	52,55%± 3,34%	7,20%± 1,42%	23,25%± 1,96%	7,93%± 0,33%	2,40%± 1,58%	1,15%± 0,64%
	Exsperimental Sub-group	1,70%± 0,71%	36,30%± 9,63%	7,09%± 3,57%	27,60± 6,93%	11,20± 1,85%	6,50%± 2,27%	6,20%± 3,32%
II group	Control sub-group	2,65%± 0,60%	35,53%± 1,90%	2,75%± 0,80%	33,50%± 1,43%	8,70%± 0,86%	9,33%± 0,70%	5,25%± 0,10%
	Exsperimental Sub-group	23,60%± 7,04%	38,50%± 7,93%	7,60%± 4,10%	14,90%± 7,07%	8,00%± 3,20%	6,270%± 05,90%	3,60%± 2,32%
III group	Control sub-group	37,30%± 11,65%	39,75%± 5,60%	6,50%± 2,29%	18,50%± 1,36%	7,10%± 4,09%	2,50%± 2,13%	1,60%± 0,94%
	Exsperimental Sub-group	45%± 4,913%	31,63%± 3,54%	7,25%± 4,09	13,07%± 1,55%	3,15%± 0,69%	1,50%± 0,34%	0,40%± 0,18%

Under the action of L-thyroxine in juvenile mice the number of diploid nuclei decreases ($p < 0,005$), whereas the percentage of tetraploid, octaploid, 16n and 32n nuclei significantly increases ($p < 0,05$). The number of apoptotic nuclei significantly decreases ($p < 0,05$) and the number of nuclei in S phase never changes ($p < 0,5$), when compared with appropriate indices of control group (fig. 1).

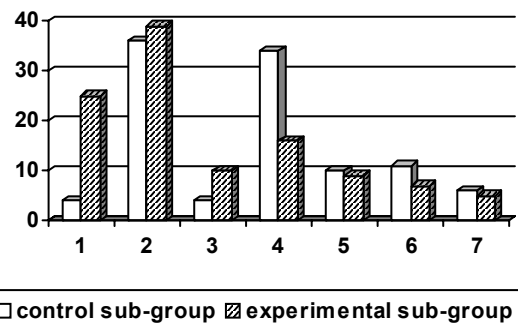


1-apoptotic nuclei; 2-diploid nuclei; 3-nuclei in S phase; 4- tetraploid nuclei; 5 - octaploid nuclei; 6-poliploid nuclei 16n; 7- poliploid nuclei 32 n.

Fig. 1. The influence of L-thyroxine on the distribution of hepatocyte' nuclei in the cell cycle in juvenile mice

Thus, most prominent changes were concerned with increased ploidity of hepatocyte nuclei. Polyploidy is characteristic feature of mammalian hepatocytes [9]. The entire

process of hepatocyte polyploidization is considered to be a mechanism of evolutionary adaptation, reflecting an increasing degree of irreversible hepatocellular differentiation adopted to decrease the high risk of genomic damage to which the liver is exposed [4]. In adult mice under the action of L-thyroxine quite different changes were observed (fig. 2).



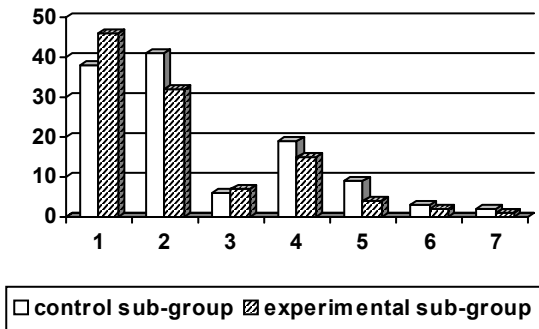
1-apoptotic hepatocytes; 2-diploid nuclei; 3-nuclei in S phase; 4- tetraploid nuclei; 5 - octaploid nuclei; 6-poliploid nuclei 16n; 7- poliploid nuclei 32n.

Fig. 2. The influence of L-thyroxine on the distribution of hepatocyte' nuclei in the cell cycle in adult mice

Comparing with the appropriate parameters of control group it was shown, that the amount of diploid nuclei never changes ($p > 0,05$), whereas the percentage of tetraploid, 16n and

32n nuclei decrease ($p < 0,01$). At the same time significantly increases the amount of apoptotic nuclei ($p < 0,01$) and nuclei in S phase ($p < 0,05$). Thus, in adult mice, experimental hyperthyreosis activates the programmed cell death of hepatocytes.

Approximately similar changes were observed in senescent mice (fig. 3).



1-apoptotic hepatocytes; 2-diploid nuclei; 3-nuclei in S phase; 4- tetraploid nuclei; 5 - octaploid nuclei; 6-poliploid nuclei 16n; 7- poliploid nuclei 32n.

Fig. 3. The influence of L-thyroxine on the distribution of hepatocyte nuclei in the cell cycle in senescent mice

The most prominent changes were observed in percentage of apoptotic nuclei. This parameter significantly prevailed the appropriate parameter of the control group, as well as of the previous experimental groups. There was no difference in the number of nuclei in S phase, whereas the percentage of diploid, tetraploid, octaploid and 16n nuclei was decreased ($p < 0,05$).

The results obtained allowed us to clarify the predominant role of thyroid hormones in the regulation of hepatocyte cell cycle. The significant role of the hyperthyroid status on liver polyploidization is evident. However, this effect seems to be age dependent. According to our data, hyperthyreosis in juveniles increases the degree of ploidity, whereas in adult and senescent mice – decreases. On the other hand, under action of hyperthyroid status the amount of apoptotic nuclei decreases in juveniles and increases in adults and senescents. The intensity of liver cell apoptosis is highest in senescents.

Alisi et al. (2004) have demonstrated that the thyroid hormones could modulate different signaling pathways that are able to control cell-cycle progression. This can explain the age dependent differences revealed in cell cycle of white mice during experimental hyperthyreosis.

Consequently, the experimental hyperthyreosis causes significant changes in hepatocyte cell cycle in white mice, which are age dependent. In juveniles the hyperthyreosis results in increased ploidity of hepatocyte nuclei. However, in adults and senescents most prominent is increase in intensity of apoptosis.

REFERENCES

- Alisi A., Spanguolo S., Napoletano S., Spaziani A. Thyroid hormone regulate DNA-synthesis and cell-cycle by activation of PKC α and p42/44 MAPK in chicken embryo hepatocyte // *American Journal of Pathology*. – 2004. - N127. – P. 17-144.
- Dombrowski F., Klotz L., Haker J., Lee I., Banasch P. Hyperproliferative hepatocellular alterations after intraportal transplantation of thyroid follicles // *American Journal of Pathology*. – 2000. - N156. – P. 99-113.
- Lazar M. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities // *Endocr Rev*. – 1993. - N14. – P. 348-399.
- Tessitore L. Apoptosis and Cell Proliferation Are Involved in the Initiation of Liver Carcinogenesis by a Subnecrogenic Dose of Diethylnitrosamine in Refed Rats // *Journal of Nutrition*. 2000;130:104-110.
- Pibiri .M, Giovanna M. Ledda-Columbano, Cosu. C, Simbulala. G, Marta Menegazzi Cyclin D1 is an early target in hepatocyte proliferation induced by thyroid hormone (T₃). *The FASEB Journal*. 2001;15:1006-1013.
- Oppenheimer J, Schwartz HL, Mariash CN, Kinlaw WB, Wong NCW, Freaque HC 1987 Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level. *Endocr Rev* 1987; 8:288-308.
- Tores. S, Blanca T, Juan J Gabrella, Juan C. Diaz Chiko – Thyroid Hormone Regulation of rat hepatocyte proliferation and poliploidization. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* Issue 1, Vol.276: G155-G163, 1999;
- Upadhyay.D Singh R. Qumar A. Qumae S. Kapur A. Goldbold M. Siviore hyperthyroidism induces mitochondria mediated apoptosis in rat liver *Hepatology* 2004;39(4) p.1120-1124.
- Feng .X, Jiang ., Paul Meltzer and Paul M. Yen - Thyroid Hormone Regulation of Hepatic Genes *in Vivo* Detected by Complementary DNA Microarray. *Molecular Endocrinology* 14 (7):947.
- Weiss R, Murata Y, Cua K, Hayashi Y, Seo H, Refetoff S *Endocrinology* -Thyroid hormone action on liver, heart, and energy expenditure in thyroid hormone receptor α -deficient mice. *Endocrinology* 1998; Vol. 139, No. 12 4945-4952.

SUMMARY

INFLUENCE OF EXPERIMENTAL HYPERTHYREOSIS ON HEPATOCYTES' CELL CYCLE IN WHITE MICE

Gujabidze N., Rukhadze R.

Department of Histology, Cytology and Embryology, Tbilisi State Medical University

The thyroid hormones play the essential regulatory role in the process of hepatocyte proliferation and polyploidization. T₃ has been shown to be a powerful inducer of hepatocyte proliferation in the rats. Although T₃ is known to have a strong mitogenic effect on hepatocytes *in vivo*, little is known about long-term effects of thyroid hormone on liver parenchyma. Here we have studied the effect of thyroid hormone on the cell cycle of hepatocytes in white mice during experimental hyperthyreosis.

The experiments were performed on 74 white mice, distributed in three age groups (juveniles, adults, senescents). Experimental hyperthyreosis was induced by injections of L-thyroxine (50mcg/1kg body weight). The method of flow cytometry was used.

The results obtained allowed us to clarify the predominant role of thyroid hormones in the regulation of hepatocyte cell cycle. The significant role of the hyperthyroid status on liver polyploidization was evident. However, this effect seems to be age dependent. According to our data, hyperthyreosis in juveniles increases the degree of ploidity, whereas in adult and senescent mice – decreases. On the other hand, under action of hyperthyroid status the amount of apoptotic nuclei decreases in juveniles and increases in adults and senescent.

Key words: hepatocyte, hyperthyreosis, cell cycle, apoptosis.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРТИРЕОЗА НА КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ ГЕПАТОЦИТОВ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Гуджабидзе Н.Б., Рухадзе Р.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

Большинство органов при гипертиреозе подвергается морфологическим и функциональным изменениям. Существу-

ющие данные подтверждают, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в процессе пролиферации и полиплоидизации гепатоцитов печени млекопитающих. Последние данные подтверждают роль гипер- и гипотиреоза в апоптозе гепатоцитов. Целью нашего исследования явилось изучение возрастных особенностей распределения гепатоцитов в различных фазах клеточного цикла в условиях экспериментального гипертиреоза.

Эксперименты проводились на подростковых, зрелых и старых мышах. Гипертиреоз воспроизводили путем введения L-Тироксина ежедневно, в течение 4-х недель (50 мкг/кг). Изменения в клеточном цикле гепатоцитов изучали методом динамической цитофлюориметрии.

Выявлено, что влияние экспериментального гипертиреоза на клеточный цикл гепатоцитов зависит от возраста животного. В подростковом возрасте гипертиреоз значительно увеличивает степень плоидности гепатоцитов и уменьшает число апоптотических ядер. С увеличением возраста, в ходе экспериментального гипертиреоза в печени белых мышей, уменьшается количество полиплоидных ядер и резко возрастает интенсивность апоптоза.

Рецензент: д.м.н., проф. Л.В. Кикалишвили

Научная публикация

ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В СЕМЕЙСТВАХ, ДЕПОРТИРОВАННЫХ ИЗ АБХАЗИИ (ДИНАМИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Циклаури М.И., Кацитадзе Г.З., Абесададзе М.Ю.

Статья представлена действ. член АН Грузии, проф. Н.А. Джавахишвили

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии и кафедра нормальной анатомии

В прогнозировании санитарного состояния населения страны одним из главных объективных показателей является уровень его физического развития. Ориентиром, определяющим показатели в перспективе, а, следовательно, здоровье и физическое состояние будущего населения, в значительной мере является динамика здоровья и гармоничность морфо-функционального развития подрастающего поколения.

В последние годы внимание ученых, заинтересованных этими вопросами, обращено, в основном, на установление влияния отрицательных стрессовых и социально-

экономических факторов на психо-соматическое развитие подрастающего поколения из семейств, перенесших тяжести межгосударственных или внутригосударственных конфликтов.

Среди депортированного населения оказались популяции людей из крупных регионов и даже государств и, в их числе большое место занимают дети. Это показано в исследованиях ученых, изучавших физическое развитие детей в условиях вынужденной депортации из Чили [6], Афганистана [8], Боснии [7], стран центральной Америки [9] и др.

Исходя из фактического положения в нашей республике, где уже многие годы тысячи семейств находятся в насильственном и незаконном изгнании из Абхазии, с 1997 г. нами начато динамическое изучение показателей физического развития детей младшего и дошкольного возраста в семьях, временно разместившихся в пос. Цхнети и, частично, в г. Тбилиси. Полученные данные, а также некоторые замечания и предложения периодически публиковались и докладывались на научных конференциях [2,3].

В результате динамических периодических наблюдений над указанным контингентом, встал вопрос о целесообразности изучения уровня их полового развития, что также является объективным и важным критерием для всесторонней оценки общего фона, как остаточного влияния стрессового воздействия и социально-экономических экстремальных условий.

Диапазон сроков наступления полового созревания как у мальчиков, так и у девочек, очень существенен. Он, в обоих случаях, составляет, в среднем, 5 лет [5,6,11,12]. Такой разброс в сроках полового созревания вполне понятен, если учесть все, указанные в литературе, причины ретардации или акселерации полового созревания. Среди них нас интересует, во-первых, влияние стрессовой ситуации как в острый, так и пролонгированный периоды его воздействия, во-вторых, продолжительное влияние отрицательного социально-экономического фактора на растущий и созревающий организм. Существенно, что оба эти отрицательные факторы повседневно и продолжительно присутствуют в жизни насильно депортированных семейств. Если учесть лабильность детского организма, легко поддающегося влиянию как эндогенных, так и экзогенных воздействий, то они должны были оставить след и в популяции изучаемого нами контингента.

Таблица. Показатели полового развития в динамике

Группа	Уровень полового развития					
	нормальный		отстающий		опережающий	
Годы	1998	2005	1998	2005	1998	2005
Основная	64,6%	73,8%	30,3%	21,4%	5,4%	4,8%
Контрольная	80,0%	84,9%	5,0%	3,9%	15,0%	11,2%
Достоверность разницы	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Как видно из таблицы, показатели (%) в группе с нормальным половым развитием увеличились как в основной, так и в контрольной группах по сравнению с показателями 1998 г. В основной группе 73,8% против 64,6% 1998 г., а в контрольной, соответственно, 84,9% против 80,0%. Если указанный показатель основной группы отставал от этих же показателей контрольной группы в 1998 г. в 1,3 раза, то в 2005 г. - только в 1,1 раза. Разница между показателями этих групп статистически достоверна.

Исходя из всего вышеизложенного, целью данного исследования явилось изучение в динамике состояния полового развития детей и подростков из семей, насильственно перемещенных в результате грузино-абхазского конфликта.

Материал и методы. Под наблюдением находились отобранные индивидуализированным методом 200 детей (115 девочек, 85 мальчиков) 9-16 летнего возраста. Отмеченный контингент изучался в динамике с 1998 по 2005 гг.

Контрольную группу составили здоровые дети соответствующего возраста и пола (6 групп по 40 детей в каждой группе).

Дети отмеченного контингента изучены с целью установления динамики сроков появления вторичных признаков, учитывая, что хотя они и называются наружными, показывают зрелость всего организма, в том числе и внутренних половых органов [1,9], ибо их появление связано с активацией определенных звеньев эндокринной системы.

Для сравнения и оценки полученных нами данных, мы сопоставляли их с таковыми общепринятых схем (как у девочек, так и мальчиков) Гулинсверда и В. М. Введенского (цит. по 4). Учитывался рост костей таза в ширину, увеличение массы мягких тканей таза и др. по Таннеру [13].

Данные обрабатывались с применением математического анализа и t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Полученные нами результаты исследования приведены в таблице.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что у детей обеих групп наблюдения, как в основной, так и в контрольной группах, продолжается тенденция приближения показателей к величинам нормы, хотя, все же имеет место отставание, особенно в группе подростков, опережающих половое развитие.

В целом, по общим результатам, по сравнению с данными 1998 г., наблюдается сдвиг к улучшению показателей в обеих группах, что, в определенной мере, следует

объяснить положительным влиянием тех реабилитационных мер, которые проводятся с целью улучшения психо-соматического статуса депортированных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абесадзе М.Ю. Особенность возрастных изменений матки. // Материалы международного симпозиума "Новый прогресс в перинатальной медицине" – Будапешт: 1989. - С. 9-13.
2. Кацитадзе Г.З. Некоторые показатели физического развития детей раннего возраста родившихся в семьях, принудительно перемещенных из Абхазии. // Материалы II международной конференции ученых-медиков стран Черноморского бассейна. – Трабзон: 2000 - С. 43-45.
3. Манджавидзе Н., Читая Г., Циклаури М., Квирквелия В., Мегрелишвили Г. Данные физического развития беженцев из Абхазии. // Сб. трудов ТГМИ. – 1998. - т. 34. - С. 231-32.
4. Основы морфологии и физиологии организма детей и подростков. Под. ред. Маркосяна А.А. - 1979. - С. 382-385.
5. Chess S., Thomas A. Sexual attitudes and behavior patterns in a middle -class adolescent population // Am. J. Orthopsychiatry. – 2003. - N5. - P. 45.
6. Hjern A., Kocturk -Runedorst Health and nutrition in newly resettled refugee children from Chule and Middle cast // G. Soc. Med. - 1992. – N 79(11). - P. 18-22.
7. Mc. Master P., Mc. Master H. Personal child health record and advice booklet programme in Tuslam Bosnia-Gercogovina / G. Soc. Med. - 1996. – N 89(4). - P. 202-204.
8. Miller L. C., Timozhi M. A. Afgan refuges children and mothers / Archive Pediatric Adoless Med. - 1994. – N 148 (7). – P. 704-708.
9. Moss N., Stone M. C., Smith I. B., Mbise K. L. - Child health outcomes among Central american refuges and immigrants in Relize. // G. Soc. Med. - 1992. – N 55(1). – P. 8-12.
10. Nelson M. D. Pediatrics. - 2003. - P. 8-12.
11. Schofeld M. The sexual behavior of young people. – Boston: Little, Brown. - 2004. - P. 13-18.
12. Tanner J.M. Growth at Adolescence 2nd ed. – Oxford: Blackwell Scientific Publications. - 2003. - P. 65-75.

SUMMARY

SEXUAL DEVELOPMENT OF CHILDREN AND TEEN-AGERS IN THE FAMILIES DEPORTED FROM ABKHAZIA (DYNAMIC OBSERVATION)

Tsiklauri M., Katsitadze G., Abesadze M.

Departments of Pediatrics and Normal Anatomy, Tbilisi State Medical University

The aim of the study was the evaluation of physical and pubertal development of children from the families deported from Abkhazia who were exposed to significant psycho-somatic stress and prolonged socio-economical infringement. Dynamic observation started in 1998. Children, 9-15 years of age, have been studied. 200 children have been selected by the individualised methods (115 were girls and 85 were boys). In parallel children of appropriate age and gender groups from the local families have been studied.

The investigations were conducted according to the generally accepted schemes and tables suggested by Tenner (17), for girls

and by V.M. Vedenski (8) for boys, respectively.

The analysis of obtained results showed that the total percent of delayed puberty in studying group was 21,4% versus 30,0% in the groups of 1998. Consequently, index of delay in control group was equal to 3,9% (2005) and 5,0% (1998). The group, exceeding the norms of puberty (accelerates) was 4,8% versus 11,2% in control group in comparison with the data of 1998 – 5,4% versus 15,0%, respectively.

It should be concluded that due to the obtained results, comparing with the analogic groups of 1998, the number of delayed puberty has been reduced by approximately 9,0%. The number of cases exceeding the norms of puberty has been decreased slightly.

Key words: puberty, children, psycho-somatic stress.

РЕЗЮМЕ

ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В СЕМЕЙСТВАХ, ДЕПОРТИРОВАННЫХ ИЗ АБХАЗИИ (ДИНАМИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Циклаури М.И., Кацитадзе Г.З., Абесадзе М.Ю.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии и кафедра нормальной анатомии

Для решения поставленной задачи - выявления влияния на физическое и половое развитие детей из семейств, насильно депортированных из Абхазии и подвергшихся значительному психо-соматическому стрессу и продолжительному социально-экономическому ущемлению - были продолжены динамические наблюдения, начатые в 1997 г.

Под наблюдением находились отобранные индивидуализированным методом 200 детей (115 девочек, 85 мальчиков) 9-16 летнего возраста. Отмеченный контингент изучался в динамике с 1998 по 2005 гг.

Контрольную группу составили здоровые дети соответствующего возраста и пола (6 групп по 40 детей в каждой группе).

Обследования проводились по общепринятым схемам и таблицам, предложенным Таннер и Гуленсвард (по 10) для девочек и Введенским В.М. (по 10) для мальчиков.

Анализ полученных результатов показал, что общий процент отставания в половом развитии обследованной группы составил 21,4% против 30,0% в группах 1998г. Соответственно, отставание от контрольной группы составило 3,9% (2005г.) и 5,0% (1998г.). Группа, опережающая нормы полового созревания (акселератов), составила 4,8% против контрольной - 11,2%, по сравнению с данными 1998г. - 5,4% против контрольной 15,0%.

Следовательно, по данным наших исследований, по сравнению с аналогичными группами 1998г., уменьшилось число, отстающих в половом развитии, почти на 9,0%. Незначительно (0,6%) уменьшилось и число, опережающее нормы полового созревания.