

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**№ 11 (140), 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 Кинтраиа, Теймураз Лежава,  
Джианлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили,  
Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

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

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

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

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

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

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

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

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

Fax: 995 (32) 22-54-18

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

With computer-printed texts please enclose a diskette carrying the same file titled with Latin symbols.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოლ!

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 ფხხილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

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

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

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

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

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

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

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

Содержание:

**НАУКА** ..... стр. 7

*Научные публикации:*

**Meskhi I., Sikharulidze E., Lomidze N., Mizandari M., Natmeladze K.**  
EFFECTIVENESS OF PERCUTANEOUS ETHANOL INJECTION THERAPY IN BENIGN  
NODULAR AND CYSTIC THYROID DISEASES: 12-MONTH FOLLOW-UP EXPERIENCE ..... стр. 7

*Случай из практики:*

**Григория Г.Н., Ломинадзе С.Э., Гогия О.А., Сулаквелидзе К.Р., Гетманский В.Н.**  
СОЧЕТАННАЯ ОПЕРАЦИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ  
ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ТОТАЛЬНОЙ ТИМЭКТОМИИ  
У БОЛЬНОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ МИАСТЕНИИ ..... стр. 10

*Научный обзор:*

**Manvelyan H.**  
CONTEMPORARY EXPERIMENTAL MODELS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY ..... стр. 13

*Случай из практики:*

**Albrecht K., Schulz F., Kedia G., Breitmeier D., Jonas U., Tsokos M.**  
SPONTANE HARNBLASENRUPTUREN IM RECHTSMEDIZINISCHEN UNTERSUCHUNGSGUT ..... стр. 17

*Научные публикации:*

**Мчедлидзе М.Г., Шиошвили Т.И.**  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИОКСИДАНТОВ (ВИТАМИНЫ А, С, Е, β-КАРОТИН)  
В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ И ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН ..... стр. 23

**Pantsulaia T., Chokhanelidze I., Lomitashvili T.**  
ESTIMATE THE PERITONEAL INSULIN ABSORPTION  
IN DIABETIC PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS ..... стр. 28

**Мардаленишвили К.Г., Немсадзе Г.Г., Метревели Д.С., Роинишвили Т.Л.**  
ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
И ДИФFUЗНОЙ МАСТОПАТИИ У ЖЕНЩИН ..... стр. 30

**Арустамян К.К., Джинянян К.О., Айрапетян М.Г.**  
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО  
ХЛАМИДИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ..... стр. 33

**Чаава Х.М., Капетивадзе В.И., Табукашвили Р.И., Григорашвили Г.З. Капетивадзе И.Г.**  
ВЛИЯНИЕ СОЕВОЙ ФЛАВОНОИДНОЙ ДОБАВКИ  
НА СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ..... стр. 36

**Верулашвили И.В., Глонти Л.Ш., Миминошвили Д.К., Мания М.Н., Мдивани К.С.**  
КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
КАЛЬЦИФИКАЦИЙ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ ..... стр. 39

**Догонадзе С.И., Нинуа Н.Г., Гордезиани М.Г., Кавлашвили М.С., Саникидзе Т.В.**  
РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ..... стр. 43



- Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.**  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭККРИНОВЫХ ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ  
ПРИ ГИПЕРГИДРОЗЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТАМИ КРАСАВКИ ..... стр. 47
- Kvaratskhelia E., Metreveli D., Koplatadze K., Virsaladze D., Willig R.**  
GROWTH HORMONE (GH) DETERMINATIONS BY RIA AND IFA DURING  
GH STIMULATION TESTS IN CHILDREN WITH SHORT STATURE ..... стр. 51
- Korotkov A., Kistauri A., Korotkova A., Jibladze M., Guchua E.**  
INHIBITORS OF THE KININ SYSTEM AS AN ALTERNATIVE METHOD OF PREVENTION  
OR REDUCTION REPERFUSIVE DAMAGES WITHIN THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENTS ..... стр. 54  
WITH ACUTE MYOCARDIUM INFARCTION
- Otiashvili D., Gambashidze N., Kapanadze E., Lomidze G., Usharidze D.**  
EFFECTIVENESS OF NEEDLE/SYRINGE EXCHANGE PROGRAM IN TBILISI ..... стр. 62
- Sanodze N., Uberi N., Uberi E., Kulumbegov B.**  
PARAMETERS OF OXIDATIVE METABOLISM IN NEONATES WITH SEPSIS AND ANEMIA ..... стр. 65
- Хизанеишвили И.Б., Цулукидзе М.Б.**  
ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РЕГИОНЕ КАТАСТРОФЫ  
НА ЧАСТОТУ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ..... стр. 67
- Jimenez del Rio M., Ramazanov A., Sikorski S., Ramazanov Z., Chkhikvishvili I.**  
A NEW METHOD OF STANDARTIZATION OF HEALTH-PROMOTING  
POMEGRANATE FRUIT (PUNICA GRANATUM) EXTRACT ..... стр. 70
- Abidov M., Jimenez del Rio M., Ramazanov A., Kalyuzhin O., Chkhikvishvili I.**  
EFFICIENCY OF PHARMACOLOGICALLY-ACTIVE ANTIOXIDANT PHYTOMEDICINE RADICAL FRUITS™  
IN TREATMENT OF HYPERCHOLESTEREMIA AT MEN ..... стр. 78
- Хведелидзе В.Г., Буцхрикидзе Б.А., Горделадзе Д.Дж., Нигуриани Н.Г., Бараташвили Н.А.**  
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКЦИОННОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ЛИСТА ..... стр. 84
- Цилосани Н.А., Митагвария Н.П., Девдариани М.Г., Биланишвили И.Г., Нанобашвили З.И.**  
ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАКАИНА НА УРОВЕНЬ МЕСТНОГО КРОВОТОКА В ДЕСНЕ  
И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ..... стр. 87
- Тамасидзе А.Г.**  
ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ СЕТЕВОЙ ЧАСТОТЫ НА КРЫС  
ПРИ ПРЕРЫВИСТОМ ИЛИ НЕПРЕРЫВИСТОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ..... стр. 91
- Купреишвили Т.М., Шанава К.Н., Саникидзе Т.В., Метревели Д.С.**  
ВЫЯВЛЕНИЕ РОЛИ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПОТИРЕОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ..... стр. 94
- Мцхветадзе А.В., Надарейшвили Г.Г.**  
ОСОБЕННОСТИ ИОННОГО ТРАНСПОРТА КАЛЬЦИЯ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ  
В УСЛОВИЯХ ОБЛУЧЕНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИЕЙ,  
ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ И ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ..... стр. 98
- Каджая М.В., Цецхладзе Г.Н.**  
ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В АДЖАРСКОЙ АР  
ЗА ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ РЕФОРМ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ..... стр. 100

## EFFECTIVENESS OF PERCUTANEOUS ETHANOL INJECTION THERAPY IN BENIGN NODULAR AND CYSTIC THYROID DISEASES: 12-MONTH FOLLOW-UP EXPERIENCE

Meskhi I., Sikharulidze E., Lomidze N., Mizandari M., Natmeladze K.

*Department of Surgical Diseases, Tbilisi State Medical University*

In benign thyroid solid nodule, thyroid hormone suppressive therapy may be performed but its efficacy and safety are still controversial [1]. Although surgical treatment is curative especially in large-sized nodule, it has disadvantages including general anesthesia, post-operative scar formation and iatrogenic hypothyroidism. In benign Thyroid complex cyst, thyroid hormone suppressive therapy is known to have little effect, and therefore surgical excision is usually chosen when the cyst compresses adjacent structures or causes cosmetic problems [2-4].

Percutaneous ethanol injection (PEI) therapy is a procedure to treat various types of benign and malignant neoplasm [7-10]. Since PEI therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases was introduced, it has drawn attention as a novel therapeutic modality although its efficacy and safety are under debate [11-14]. If PEI therapy is effective and safe, unnecessary operation can be avoided or less extensive procedure such as minimally invasive endoscopic surgery may be applied.

In this study, we describe our 12-month follow-up experience of PEI therapy in 38 benign solid nodules and 8 benign complex cysts. The aim of this study was to clarify the long-term efficacy and safety of PEI therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases.

**Material and methods.** The study protocol was designed according to the Declaration of Helsinki. All patients were enrolled after obtaining their signed informed consent. From September 2005 to September 2006, we finally recruited a total of 46 patients, 38 women and 8 men with mean age of 41 years (range 18-76 years), who were diagnosed as benign thyroid solid nodule and benign thyroid complex cyst based on the following criteria.

In solid nodule group, 38 patients were evaluated by thyroid ultrasound (US) and fine needle aspiration cytology (FNA) under thyroid US guidance, which demonstrated homogenous echogenicity and benign cytology, respectively. Cases that had microcalcification or incomplete capsule formation in thyroid US were excluded.

Complex cyst group: In complex cyst group, 8 patients demonstrated mixed echogenicity and benign cytology in thyroid US and FNA, respectively.

All patients were divided into two subgroups according to initial volume (volume before the first session of PEI therapy); the one subgroup (n = 13) had initial volume more than 10 mL; the other subgroup (n=42) had initial volume less than 10 mL.

In both groups, total T3, free t4 and TSH levels before PEI therapy were within normal range. Thyroid function test before the first session of PEI therapy, and FNA before every session of PEI therapy were performed.

*PEI procedure:* the PEI was performed with the patient in the supine position. A roll was placed under the back to enhance cervical lordosis. After skin sterilization (70 % ethanol) a 22-gauge needle was inserted into nodule or cyst and then 99,9 % sterile ethanol (approximately 2-5 mL/min) was slowly injected into nodule or cyst under thyroid US guidance without local anesthesia. In solid nodule maximal amount of ethanol instilled into nodule at one session never exceeded 20% of the aspirated volume. In complex cyst, cystic fluids were completely removed, and ethanol was injected into cavity to a volume of 40-100 % of the aspirated volume. Ethanol was aspirated again after 1-5 minutes. Ethanol diffusion through nodule or cyst was monitored as intense echogenicity in real-time observation at thyroid US during PEI procedure. Ethanol injection was stopped if ethanol was fully perfused or patient complained of cervical pain. During the 12-month follow-up period the following examinations were performed: palpation and US after 1, 3 and 12 months. PEI therapy was completed when nodule or cyst become a small hypoechoic lesion with disappearance of fluid collection. Complications were evaluated in all treated patients.

*Assessment of effectiveness:* Final volumes were assessed immediately after the last PEI therapy and at the end of follow-up period, respectively. By calculating volume reduction between initial and final volume, complete response (CR), was defined as volume reduction more than 90%, with improvement of local compressive symptoms; partial

response (PR) as volume reduction at 50-89 %; no response (NR), as volume reduction less than 50 %.

*Statistical analysis:* Pearson's correlation analysis is applied to evaluate correlations between initial and final volumes, between initial volume and volume reduction and between total or mean amount of injected ethanol and volume reduction. P value less than 0,05 (two-tailed) was considered to be significant.

**Results and their discussion.** In solid nodule, 9 (23,7%) patients underwent PEI therapy once, 11 (29%) patients two times, 8 (21%) patients three times, 8 (21%) patients four times, 1 (2,6%) patient five times and 1 (2,6%) patient six times. Mean amount of injected ethanol at each session was  $2,7 \pm 1,4$  mL. Follow-up duration after the last PEI therapy was 3, 6 and 12 months. Volume reduction during follow-up period persisted after the last PEI therapy. CR, PR and NR were 21% (8/38), 63% (24/38) and 15% (6/38), respectively. Volume reduction of the subgroup in which initial volume was more than 10 mL was significantly higher than that of subgroup in which initial volume was less than 10 mL ( $p < 0,001$ ). Although was not found significant correlation between total or mean amount of injected ethanol and volume reduction. Correlations between initial and final volumes ( $p < 0,001$ ), and between initial volume and volume reduction ( $p = 0,02$ ) were significant.

In complex cyst, 2 (25%) patients underwent PEI therapy once, 3 (37,5%) patients two times, 2 (25%) patients three times and 1 (12,5%) patient four times. Mean amount of injected ethanol at each session was  $3,1 \pm 2,2$  mL. Follow-up duration after the last PEI therapy was 3, 6 and 12 months. Responses at the end of follow-up period were as follows: CR, 37,5 % (3/8); PR, 50% (4/8); NR, 12,5% (1/8). Correlations between initial and final volumes ( $p < 0,001$ ), and between initial volume and volume reduction ( $p < 0,001$ ) were significant but no correlation was obtained between total or mean amount of injected ethanol and volume reduction.

Complications developed in 7 patients but there was no permanent or serious complication in our study. Transient local pain (4%) at injection site by leakage of ethanol into subcutaneous tissue and increased body temperature (6,5%) was the most common complication.

Ethanol causes complex and irreversible tissue injury such as hemorrhagic infarct, thrombus formation, coagulation necrosis and fibrosis in the central region of injected area. In the periphery, on the other hand, ethanol induces reversible changes by modification of intracellular microstructure and enzymatic activity [14]. Ever PEI therapy in thyroid cyst was performed in 1989 by Rozman et al., it has been increasingly applied as an alternative therapeutic procedure in various benign thyroid diseases [12].

Treatment of benign thyroid solid nodule includes thyroid hormone suppressive therapy and surgery. Although many thyroidologists recommend thyroid hormone suppressive therapy, the efficacy of this option is still unclear because spontaneous regression rate of benign solid nodule is as much as 20-30 % [1]. In addition, thyroid hormone suppressive therapy may develop or accelerate atrial fibrillation and osteoporosis especially in elderly patients [1]. Surgery is usually curative but it may be rarely complicated by vocal cord paralysis or hypoparathyroidism. Moreover, surgical and anesthetic risks should be considered. After PEI therapy in benign solid nodule was introduced, preliminary data revealed that the therapy was relatively effective and safe [11, 15, 16]. Lee E et al. reported the results that repeated PEI therapy in benign solid nodule led to more than 50% volume reduction in all treated patients [17]. Caraccio et al. treated benign cold nodule with combination regimen of thyroid hormone suppressive therapy and PEI therapy, and reported 74,8% volume reduction at 1-year follow-up [15]. In the present study, more than 50% volume reduction only by PEI therapy was achieved in 84%, and mean volume reduction was 70,9% at the end of follow-up period. These results strongly suggest that PEI therapy may be an effective means of treating benign solid nodule. Although no correlation was demonstrated between amount of injected ethanol and volume reduction, the correlations between initial and final volumes, and between initial volume and volume reduction were significant, which suggest that PEI therapy may be more effective in larger nodules. This hypothesis is also supported by the result that volume reduction was significantly higher in cases of initial volume more than 10 mL.

In benign thyroid complex cyst, some investigators reported that more than 50% volume reduction was observed in 72-95% of treated patients by injecting tetracycline or ethanol [18-20]. Prete et al. reported that PEI therapy was effective even in large symptomatic cyst [22]. On the contrary, Hegedus et al. reported that injection therapy had no significant effect on cyst [22]. The present study shows that benign complex cyst was decreased by more than 50% in 70,5% of the patients at the end of follow-up period. This means that PEI therapy may be considered as the first choice of treatment in benign thyroid complex cyst. Significant correlation between initial volume and volume reduction in this study was consistent with the result by Verde et al., and volume reduction in cases between initial volume more than 10 mL and initial volume less than 10 mL showed significant difference as well [19]. These results are interesting because some authors reported that initial volume was not correlated or inversely correlated with volume reduction in benign complex cyst [13, 23].

PEI therapy is known to be relatively safe in many previous studies. In this study, permanent or serious complication did not occur but temporary complication was dem-

onstrated in 10,5%. Transient local pain at injection site by leakage of ethanol into subcutaneous tissue and increased body temperature was the most common complication.

In conclusion, our data suggest that PEI therapy could be an effective and safe low-invasive treatment modality for benign nodular and cystic thyroid diseases; especially prominent volume reduction has been achieved in cases when the initial node volume is more than 10 mL.

## REFERENCES

1. Blum M. Why do clinicians continue to debate the use of levothyroxine in the diagnosis and management of thyroid nodules? // *Ann. Intern. Med.* – 1995. - N122. – P. 63-64.
2. McCowen K.D., Reed J.W., Fariss B.L. The role of thyroid therapy in patients with thyroid cysts // *Med.* – 1980. - N68. - P. 853-855.
3. Crile G. Treatment of thyroid cysts by aspiration // *Surgery.* – 1966. - N59. – P. 210-212.
4. Miller J.M., Zafar S., Karo J.J. The cystic thyroid nodule // *Radiology.* – 1974. - N110. – P. 251-256.
5. Livraghi T. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors // *Radiology.* – 1986. – N16. – P. 309-312.
6. Livraghi T., Giorgio A., Marin G., Salmi A., De Sio I. Bolondi. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection // *Radiology.* – 1995. - N197. – P. 101-108.
7. Martino E., Pacini F., Vitti P., Bartalena L. Percutaneous ethanol injection what is its role in the management of nodular lesions of endocrine glands? // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. - N132. – P. 300-301.
8. Solbiati L. Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumor under US guidance: treatment for secondary hyperparathyroidism // *Radiology.* – 1985. - N155. – P. 607-610.
9. Goletti O., Monzani F., Lenziardi M., Lippolis P.V., De Negri F., Caraccio N., Cavina E., Baschieri L. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment // *J. Clin. Ultrasound.* – 1994. - N22. – P. 175-178.
10. Rozman B., Bence-Zigman Z., Tomic-Brzac H., Skreb F., Pavlinovic Z., Simonovic I. Sclerosation of thyroid cysts by ethanol // *Periodicum Biologorum.* – 1989. - N91. – P. 453.
11. Livraghi T., Parrachi A., Ferrari C., Bergonzi M., Caravaglia G., Raineri P. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results // *Radiology.* – 1990. - N175. – P. 827-829.
12. Guiglielmi R., Pacella C.M., Bianchini A., Bizzarri G., Rinaldi R., Grasio F.M., Petrucci L., Toscano V., Palma E., Poggi M., Panini E. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions; role and efficacy // *Thyroid.* – 2004. - N14. – P. 125-131.
13. Mazzeo S., Toni M.G., De Gaudio C., Caramella D., Pinto F., Lencioni R. Percutaneous injection of ethanol to treat autonomous thyroid nodules // *Am. J. Roentgenol.* – 1993. - N161. – P. 871-876.
14. Crescenzi A., Papini E., Pacella C.M., Rinaldi R., Panunzi C., Petrucci L., Fabbrini R., Bizzarri G.C., Anelli V., Nardi F., Marinozzi V. Morphological changes in a hyperfunctioning thyroid adenoma after percutaneous ethanol injection: histological, enzymatic and submicroscopical alterations // *J. Endocrinol. Invest.* – 1996. - N19. – P. 371-376.
15. Caraccio N., Goletti O., Lippolis P., Casolaro A., Cavina E., Miccoli P., Monzani F. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule: five year's experience // *Thyroid.* – 1997. - N7. – P. 699-704.

16. Bennedbaek F.N., Hedegus L. Alcohol sclerotherapy for benign solitary solid cold thyroid nodules (letter) // *Lancet.* – 1995. - N346. – P. 1227.
17. Lee E., Lee M.H., Lee S.G., Kim J.Y., Kim H.K., Lee H.K., Ahn I.M. Percutaneous ethanol injection in benign thyroid nodules // *J. Kor. Soc. Endocrinol.* – 1998. - N13. - P. 373-383.
18. Monzani F., Lippi F., Golletti O., Del-Guerra P., Caraccio N., Lippolis P.V. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. - N78. – P. 800-802.
19. Verde G., Papini E., Pacella C.M., Galloti C., Delpiano S., Strada S. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules // *Clin. Endocrinol.* – 1994. - N41. – P. 719-724.
20. Antonelli A., Campotelli A., Di Vito A., Alberti B., Baldi V., Salvioni G., Fallahi P., Baschieri L. Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in the treatment of thyroid cysts // *Clin. Invest.* – 1994. - N72. – P. 971-974.
21. Prete S.D., Caraglia M., Russo D., Vitale G., Guiberti G., Marra M., D'Alessandro A.M., Lupoli G., Addeo R., Facchini G., Rossiello R., Abbruzzese A., Capasso E. Percutaneous ethanol injection efficacy in treatment of large symptomatic thyroid cyst nodules: ten-year follow-up of a large series // *Thyroid.* – 2002. - N12. – P. 815-821.
22. Hedegus L., Hansen J.M., Karstrup S., Trop-Pedersen S., Juul N. Tetracycline for sclerosis of thyroid cysts: a randomized study // *Arch. Intern. Med.* – 1988. - N148. – P. 1116-1118.
23. Cho Y.S., Lee H.K., Ahn I.M., Lim S.M., Kim D.H., Choi C.G., Suh D.C. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts: results in 22 patients // *Am. J. Roentgenol.* – 2000. - N174. – P. 213-216.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF PERCUTANEOUS ETHANOL INJECTION THERAPY IN BENIGN NODULAR AND CYSTIC THYROID DISEASES: 12-MONTH FOLLOW-UP EXPERIENCE

**Meskhi I., Sikharulidze E., Lomidze N., Mizandari M., Natmeladze K.**

*Department of Surgical Diseases, Tbilisi State Medical University*

This study was designed to clarify the long-term efficacy of percutaneous ethanol injection (PEI) therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases. Solid nodule and complex cyst were classified into three groups in accordance with volume reduction. In solid nodule (n = 38) and complex cyst (n = 8), initial volume was significantly reduced to final volumes, and volume reduction persisted during follow-up period. Complete response, partial response and no response were as follows: 21 %, 63 %, 15 % in solid nodule; 37,5 %, 50 %, 12,5 % in complex cyst, respectively. Differences of volume reduction according to initial volume (>10 mL vs <10 mL) were significant. Correlation between initial and final volumes, and between initial volume and volume reduction were also significant. Complications were developed in 10,5 % of patients but there were not permanent complications. In conclusion, our data suggest that PEI therapy could be an effective and safe therapeutic modality for benign nodular and cystic thyroid diseases especially when initial volume is more than 10 mL.

**Key words:** percutaneous ethanol injection, solid nodule, complex cyst.

РЕЗЮМЕ

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЧРЕЗКОЖНОЙ ИНЪЕКЦИИ ЭТАНОЛА В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВ И КИСТ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОПЫТ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ)**

Месхи И.А., Сихарулидзе Э.Н., Ломидзе Н.Б., Мизандари М.Г., Натмеладзе К.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургических болезней*

Исследование посвящено оценке эффективности метода чрезкожной инъекции этанола (ЧИЭ) в лечении доброкачественных узлов и кист щитовидной железы. Доброкачественные узлы и кисты щитовидной железы, с учетом процентного сокращения их объема, были подразделены на три группы. Изначальный объем доброкачественных узлов (n=38) и кист (n=8) щитовидной железы значительно и достоверно уменьшился и процесс сокращения продолжался на протяжении всего периода наблюдения. Корреляция между исходным и окончательным объемами была значительной. Процентные показатели высокого (сокращение объема более 90%), частичного (сокращение объема от 50 до 89%) и низкого (сокращение

объема менее 50%) ответов на лечение были следующими: 21%, 63%, 15% для доброкачественных узлов; 37,5%, 50%, 12,55% для кист щитовидной железы, соответственно. Осложнения развились в 10,5% случаев, однако они не носили перманентного характера. На основании полученных нами данных следует заключить, что ЧИЭ является эффективным и безопасным малоинвазивным методом лечения доброкачественных узлов и кист щитовидной железы.

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

*Случай из практики*

**СОЧЕТАННАЯ ОПЕРАЦИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ТОТАЛЬНОЙ ТИМЭКТОМИИ У БОЛЬНОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ МИАСТЕНИИ**

Григолия Г.Н., Ломинадзе С.Э., Гогия О.А., Сулаквелидзе К.Р., Гетманский В.Н.

*Кардиохирургическая клиника “Открытое сердце”, Тбилиси*

Генерализованная миастения – редкое заболевание (частота 1:20-30000), которое характеризуется мышечной слабостью вследствие нарушения нейромышечной проводимости [1,4]. Нарушение обусловлено уменьшением количества функционирующих постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов в нейромышечном синапсе, чаще возникает в результате образования аутоантител к нейромышечному синапсу и в большинстве случаев наблюдается у женщин. Пик его частоты приходится на третье десятилетие жизни [1,2]. В 10% случаев миастения сочетается с тимомой; у 2-3% больных отмечаются другие аутоиммунные заболевания – ревматоидный артрит, злокачественная анемия или тиреотоксикоз [3]. Классическое начало миастении характеризуется появлением диплопии и птоза, возникающих вследствие слабости глазных мышц. Диагноз ставится на основании клинических данных и подтверждается высоким титром антител (поликлональной IgG) к ацетилхо-

линовым рецепторам [1]. Наличие миастении осложняет течение любой операции большого объема и наркоза ввиду непереносимости миорелаксантов и замедленного постоперационного восстановления функции дыхательных мышц, что часто диктует необходимость проведения длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Терапия миастении кроме медикаментозного лечения антихолинэстеразными препаратами, стероидами, азатиоприном и плазмаферезом включает в себя резекцию вилочковой железы (тимэктомию) как у больных с тимомой, так и в случае наличия антител, продуцируемых другими железами [7,8].

Целью нашего исследования явилось описание случая сочетанной операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и тотальной тимэктомии у больного генерализованной формой миастении.

*Описание случая.* Больной, мужчина 49-и лет, поступил в нашу клинику с жалобами на загрудинную боль при нагрузке, одышку; в 1999 г. перенес первый инфаркт миокарда (ИМ), в марте 2002 г. – второй, после чего проведена коронарография, которая выявила 50-60% стеноз средней части левой нисходящей коронарной артерии (ЛНКА), 95% стеноз в средней части огибающей коронарной артерии (ОКА) и 60% стеноз правой коронарной артерии (ПКА). Было проведено стентирование ОКА. В 2004 г. вновь появились продолжающиеся загрудинные боли. В 2006 г. проведена повторная коронарография, которая выявила, что к прежнему стенозу ЛНКА добавился 95% стеноз проксимальной части ЛНКА, 80% стеноз третьей маргинальной ветви ОКА и окклюзия ПКА. Имплантированный стент в ОКА был полностью проходим.

В августе 2005 г. у больного ухудшилось зрение и появился птоз левого века. Тестирование моторной функции мышечной системы и проводимости нервно-мышечного импульса выявило слабость мышц спины и ограничение движения в области плечевых мышц, которое было менее выражено в других мышцах, а также замедление проводимости импульсов в n. axillaries и в n. orbicularis oculi миастенического типа. Томография грудной клетки выявила гиперплазию вилочковой железы. На основании проведенных исследований больному был поставлен диагноз гиперплазированной формы миастении и назначено лечение пиридостигмином и дексаметазоном. На фоне хронической терапии птоз века исчез и нормализовалось зрение. Из сопутствующих заболеваний у больного присутствовал сахарный диабет II типа. Больному была предложена сочетанная операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК) и тотальная тимэктомия, на что было получено согласие пациента. Проведенное нами исследование функциональных легочных тестов выявило уменьшение дыхательного объема, жизненного объема легких и снижение скорости форсированного выдоха, что явно свидетельствовало о слабости дыхательных мышц миастенического характера.

В марте 2006 г. была проведена операция коронарного шунтирования в условиях ИК и тотальная тимэктомия. Были наложены один артериальный шунт с использованием левой внутренней грудной артерии на ЛНКА и два венозных аортокоронарных шунта на третью маргинальную ветвь ОКА и на ПКА. Кроме того, выполнено тотальное иссечение вилочковой железы.

В премедикацию были включены пиридостигмин – 60 мг и мидазолам 7,5 мг внутрь, морфин 5 мг в/м. Индукция в наркоз осуществлялась мидазоламом 10 мг в/в, фентанилом 10 мкг/кг и миорелаксантом панкурониумом 4 мг в/в. После вводного наркоза больной раздыхивался вручную лицевой маской с ис-

пользованием 1 об% изофлюрана в течение 5 минут, после чего была осуществлена интубация трахеи с применением местно 10% лидокаинового спрея. Базисный наркоз до начала ИК поддерживался дробным введением фентанила (общая доза на всю операцию – 40 мкг/кг) и изофлюраном (1,1-1,3 об% в выдыхаемой смеси). ИВЛ осуществлялась кислородно-воздушной смесью с  $FiO_2=0,45$  с minimal flow (суммарный газоток – 0,4 л/мин). После начала ИК и остановки дыхания анестезия поддерживалась дробным введением фентанила и непрерывной инфузией пропофола в дозе 2 мг/кг/час. ИК было нормотермическим, кардиоплегия – дробная, кроваво-калиево-магниевая (4:1). Инфузия пропофола продолжалась во время всего постперфузионного периода и в течение 2-х часов после окончания операции и перевода больного в палату интенсивной терапии. Постооперационный период протекал без осложнений, спустя 10 часов после окончания операции больной был экстубирован. Перед экстубацией в/в была введена инъекция - 50 мг пиридостигмина и 8 мг дексаметазона. Спустя 2 дня больной был переведен в отделение и на 7-ой послеоперационный день выписан из клиники. Периодические обследования в течение 6-ти месяцев после операции не выявили какой-либо патологии ни со стороны сердца, ни обострения миастении (через месяц после операции больной перестал принимать пиридостигмин).

Наличие генерализованной миастении значительно затрудняет проведение любой общей анестезии и операции, которая требует ИВЛ, тем более коронарного шунтирования в условиях ИК [2,4]. Использование опиоидов, гипнотиков и, особенно, миорелаксантов в большинстве случаев сопровождается неполным восстановлением активности мышц, чаще дыхательных, что затрудняет восстановление адекватного спонтанного дыхания и требует длительной постоперационной ИВЛ, которая часто сопровождается такими осложнениями, как аспирация желудочного содержимого, легочные инфекции и пр. Эти осложнения возникают преимущественно в случаях, когда больной, наряду с продолжительным восстановлением активности дыхательных мышц, страдает и затрудненным актом глотания [3,6].

Предложены различные методики проведения общей анестезии у больных с генерализованной миастенией [1,4,7]. Большинство рекомендует отказаться от использования деполаризующих миорелаксантов, а многие – и от недеполаризующих и интубацию трахеи проводить под глубокой седацией, анальгезией и орошением гортани местными анестетиками [3,9]. Некоторые авторы во время операции предлагают использовать мониторинг передачи нейромышечного импульса и включать в анестезиологическое пособие антихолинэстеразные препараты [8,9]. Существует общепринятое мнение, что больным генерализованной миастенией необходимо

проводить тимэктомию, однако в литературе описаны случаи, когда неполное иссечение вилочковой железы, наоборот, ухудшает состояние больного [5,8].

В случае с нашим больным, тяжелопротекающая и быстро прогрессирующая ишемическая болезнь сердца не позволила провести консервативное лечение. Решению выполнить сочетанную операцию (коронарное шунтирование и тимэктомию) способствовала не только необходимость проведения реваскуляризации миокарда, но и предотвращения прогрессирования миастении.

В предоперационную подготовку нами дополнительно включен курс лечения пиридостигмином – 90 мг/сутки. Интубацию трахеи осуществили на фоне минимальной дозы недеполяризующего миорелаксанта панкурониума в дозе 4 мг (дополнительные дозы миорелаксантов во время операции не вводились). Релаксации мышц гортани способствовало применение ингаляционного анестетика изофлюрана, а предотвращению рефлексорного кашлевого рефлекса на интубацию – местное орошение гортани 10% раствором лидокаина. После пробуждения больного и до момента экстубации использовали пиридостигмин и дексаметазон в/в. Ввиду продленного восстановления адекватного спонтанного дыхания ИВЛ продолжалась в течение 10-и часов после операции. Решение об экстубации было принято после полного восстановления спонтанного дыхания и достижения нормальных показателей газов артериальной крови. Мониторинг передачи нейро-мышечного импульса не потребовался. После восстановления функции желудочно-кишечного тракта (через сутки) больной был переведен на пероральную форму пиридостигмина и отменен дексаметазон.

Гладкое течение как ближайшего постоперационного периода, так и первых шести месяцев после операции (отсутствие признаков стенокардии и миастенических кризов, увеличение фракции выброса сердца в пределах 30%-40%) позволяют сделать вывод о правильности выбора объема операционного вмешательства. Таким образом, при адекватном выборе тактики пред- и послеоперационного лечения больного возможно успешное проведение одновременной операции коронарного шунтирования в условиях ИК и тимэктомии у больных ишемической болезнью сердца и генерализованной миастенией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baraka A. Anaesthesia and myasthenia gravis // Can. J. Anaesth. – 1992. – vol. 39. - N5. – P.476-486.
2. Chevalley C., Spiliopoulos A., De Perrot M., Tschopp J.M., Licker M. Perioperative medical management and outcome following thymectomy for myasthenia gravis // Can. J. Anaesth. – 2001. – vol. 48. - N5. – P. 446-451.

3. Della Rocca G., Coccia C. Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the early extubation of myasthenic patients // Can. J. Anaesth. – 2003. – vol. 50. - N6. – P. 547-552.
4. Eisenkraft J.B., Papatestas A.E., Kahn C.H., Mora C.T., Fagerstrom R. Predicting the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis // Anesthesiology. – 1986. - N65. – P. 79-82.
5. Moulian N., Wakkach A., Guyon T. Respective role of thymus and muscle in autoimmune myasthenia gravis // Ann. NY Acad. Sci. – 1998. - N841. – P. 397-406.
6. Naguib M, El Dawlatly A.A., Ashour M., Bamgboye E.A. Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis // Can. J. Anaesth. – 1996. - N43. – P. 006-1013.
7. Nilsson E., Muller K. Neuromuscular effects of isoflurane in patients with myasthenia gravis // Acta Anaesthesiol Scand. – 1990. - N34. – P. 126-131.
8. Papatestas A.E., Genkins G., Kornfeld P. Effects of thymectomy in myasthenia gravis // Ann. Surg. – 1987. - N206. – P. 79-88.
9. Roelofse J.A., Roth P.J. Total intravenous anesthesia with propofol for thymectomy in a patients with myasthenia gravis // Anesth. Prog. – 1993. - N40. – P. 127-129.

## SUMMARY

### CASE REPORT OF SIMULTANEOUS CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING WITH CARDIOPULMONARY BYPASS AND TOTAL THYMECTOMY IN PATIENT WITH MYASTHENIA GRAVIS

**Grigolia G., Lominadze S., Gogia O., Sulakvelidze K., Getmanskyy V.**

*Cardiac Surgery Clinic "Open Heart", Tbilisi, Georgia*

In this article we want to describe the successful simultaneous operation of coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass and thymectomy in patient with ischemic heart disease and myasthenia gravis.

Myasthenia gravis complicates the course of anesthesia and operation, because of the inadequate restoration of muscle function, especially of respiratory and swallowing muscles, inducing the prolonged mechanical ventilation, gastroesophageal reflux and pulmonary infection.

There are lot of different techniques of the anesthesia during myasthenia gravis – no use of any myorelaxantes, restriction of opioids, use an inhalation anaesthetics and propofol, and continuous monitoring of neuromuscular junction function. Till now it is discussible question of necessity and the time of thymectomy.

This case from clinical practice shows, that the correct choice of tactics of pre- and postoperative treatment makes simultaneous coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass and thymectomy possible.

**Key words:** ischemic heart disease, coronary revascularization, cardiopulmonary bypass, myasthenia gravis, thymectomy, simultaneous operation.

## РЕЗЮМЕ

### СОЧЕТАННАЯ ОПЕРАЦИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ТОТАЛЬНОЙ ТИМЭКТОМИИ У БОЛЬНОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ МИАСТЕНИИ

Григолия Г.Н., Ломинадзе С.Э., Гогия О.А., Сулаквелидзе К.Р., Гетманский В.Н.

*Кардиохирургическая клиника "Открытое сердце", Тбилиси*

В статье описано успешное проведение сочетанной операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и тимэктомии у больного ишемической болезнью сердца и генерализованной формой миастении.

Генерализованная миастения осложняет проведение анестезии и операции ввиду повышенного риска послеоперационных осложнений, требующих продолжительной интенсивной терапии.

Существует множество методов анестезии для пациентов с данным диагнозом. В медицинской практике по сей день все еще обсуждается вопрос о целесообразности проведения тимэктомии.

Данный клинический случай показывает, что выбор правильной тактики пре- и послеоперационного лечения позволяет проведение комбинированных операций подобного типа.

*Рецензент: д.м.н., проф. А.А. Надареишвили*

*Научный обзор*

## CONTEMPORARY EXPERIMENTAL MODELS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

**Manvelyan H.**

*Article presented corresponding member of the Academy of Sciences of Georgia and the full member of the Medical Academy of Georgia, professor L. Managadze*

*M. Heratsi State Medical University, Yerevan, Armenia*

Although the presence of many clinical and experimental investigations, dedicated to fundamental research in pathogenesis of traumatic brain injury (TBI), contemporary understanding of the multifactor processes, developing in the brain after traumatic injury, is far away from satisfactory level, and TBI remains one of the leading causes of disability and death of young adults in industrialized countries [13,14]. Even the development of different techniques to study human TBI have enabled researchers to begin to elucidate the pathologic sequelae following TBI, no neuroprotective therapy is currently available.

The great majority of TBI victims show several abnormalities in neuropathological investigation [23,24], and human head injury can be roughly stratified into focal and diffuse injuries to the brain [10,20]. Focal injury is characterized pathologically by the presence of contusions and lacerations, often accompanied by hematoma [8]. In contrast, the term "diffuse injury" is now widely accepted for the findings of diffuse brain swelling, ischemic brain damage, and diffuse axonal injury, observed not only in the direct vicinity but also remote from the site of impact or injury [1,8].

Modern classification distinguishes primary and secondary, or delayed, events TBI. The term "primary" injury en-

compasses the immediate mechanical damage to the central nervous system (CNS) that occurs at the moment of impact. In contrast, "secondary" or "delayed" injury is a potentially reversible process initiated at the moment of the traumatic insult that does present clinically after a certain period of time ranging from hours to days after injury but then progresses for days or months [11]. This secondary injury to the CNS is a complex and poorly understood network of interacting functional, metabolic, structural, cellular, and molecular changes, including, but not limited to, impairment of energy metabolism, breakdown of the blood-brain barrier, edema formation, activation and/or release of microglia and cytokines, changes in cerebral perfusion and intracranial pressure, inflammation, and pathologic/protective genomic changes. Each one alone or together in combination, these events may lead to delayed cell death and further neurological impairments.

Since the complex investigation of these factors in clinical research is exacerbated by many reasons, including bioethical regulations, different severities and localizations of the primary insult, age and gender of patients, the main fundamental investigation were done in experimental animal models. Experimental models of TBI play a very important role in the process of evaluating and understanding



the complex physiologic, behavioral and histopathologic changes associated with TBI. Every existing model of TBI has been designed to maximally mimic the clinical features of human TBI. However, since human TBI is very much a heterogenous disease, no single animal model of TBI can extrapolate the whole spectrum of findings observed in TBI patients. Intensive experimental research over the past decades employing these experimental models has highly contributed to our knowledge into the sequelae after neurotrauma [5; 9]. Brand new data lead to understanding of these processes, prompted the development of several novel diagnostic and treatment strategies [19].

The experimental murine models due to their obvious advantages as small size, modest cost and available extensive data became the species of first choice in majority of studies [20], so we will focus on models were rodents underwent mechanical TBI.

**Developing Models of Traumatic Brain Injury** Any model to reliably produce experimental TBI should fulfill a number of criteria. Besides the opportunity only offered in the experimental situation with control of most known relevant variables of the animals used (age, sex, genetic background of the species, physiologic circumstances, circadian rhythm), relevant mechanical parameters, for example, the exact injury localization and injury severity must be defined in particular. The currently popular models employ standardized experimental protocols and surgical techniques including sham, or uninjured, matching type animals with identical surgical treatment to control for systematic variables. This experimental setup allows the con-

trol of several factors with a known or possible influence on the posttraumatic sequelae, for example, the surgical procedure, itself, anesthesia, maintenance of body- or brain temperature, brain damage due to the placement of intracranial/intracerebral probes or head restraint [25]. Additionally, computer-based measurements of applied load, such as pressure gradients, the velocity of the used impactor, or the speed of acceleration/ deceleration forces are used to measure for the variable mechanical parameters that define inflicted injury severity. These measurements allow the collection of information directed to make adjustments to the device and maintain a narrow range of inflicted injury severity within a particular study.

**Types of Injury** Since the clinical situation is seldom as controlled as the experimental setting, different injury models have been used in the attempt to clarify and characterize focal and diffuse damage, the main characteristics of human TBI. Several experimental models have been established that mimic these characteristics of focal TBI over a wide range of injury severity (weight drop closed head injury, fluid percussion brain injury, etc). Diffuse injuries may include concussions, diffuse brain swelling, ischemic changes, and diffuse axonal pathology. Diffuse brain injuries are thought to occur primarily from tissue distortion, shear, caused by inertial forces that are present at the moment of injury [7]. Experimental models that predominantly mimic this type of damage (e. g. models of inertial acceleration and to a lesser extend impact acceleration) lead to substantial diffuse injury in the absence of profound focal damage. The goals of different models of TBI to mimic certain features of human TBI are presented in the table.

*Table. Extrapolation of human TBI certai syndroms in different models of experimental TBI*

<b>Human TBI main syndroms/features</b>	<b>CCI</b>	<b>CCC</b>	<b>FPI</b>	<b>CHI</b>
Contusion	+	+	+	-
Subarachnoid bleeding	+	+	+	+
Subdural hematomas	+	+	+	+
Intracerebral/parenchymal hematomas	+	+	+	+
Progridient hippocampal neuronal loss	+	+	+	-
Axonal diffuse injury	+	-	+	+
Cerebral Blood Flow and Perfusion Infringements	+	+	-	-
Hypoxia Ischemia	+	+	-	-
Metabolic disorders	+	+	+	+
Blood-brain barrier breakdown	+	+	+	+
Inflammation	+	+	+	-
Edema	+	+	+	+

Severity of the TBI. The most popular classification for human head injury is the Glasgow Coma Scale [23] that allows to stratify admitted patients into 3 major categories of mild (score higher than 13), moderate (score between 9 and 12), and severe TBI (score below 9). A classification for the severity of experimental TBI has been developed and established which divides the spectrum of experimen-

tal TBI similar to the clinical categories in mild, moderate, and severe.

**Experimental Models of Traumatic Brain Injury**

**A. Fluid Percussion Brain Injury.** The fluid percussion model (FPI) of traumatic brain injury in the rodent is currently the most commonly used and well characterized

model of TBI. Injury is produced after exposing the skull and performing a trephination by the impact of a rapid fluid bolus which strikes the intact dural surface and then moves in the epidural space concentrically from the injection area leading to diffuse loading to the brain [3,17]. This model has been subsequently used and modified over the past decades to produce injury in a wide range of different animal species. The fluid percussion technique to produce TBI in the rat was first evaluated with the trephination site placed centrally in the midline [16], was subsequently shifted to a lateral location [17], and later modified for use in the mouse. The height of the pendulum determines the force of the fluid pressure pulse that is transmitted through a saline filled reservoir, and variations of this height allow reproducible modifications of the injury severity that have led to abundant data following mild, moderate, and severe experimental TBI employing this technique.

The fluid percussion model to mimic TBI reproduces contusions as the hallmark of focal (grey matter) damage with accompanying petechial intraparenchymal and subarachnoid hemorrhages [3]. FPI has been associated with diffuse white matter damage remote from the injury site [2], reminiscent of human traumatic white matter injury [11].

**B. Controlled Cortical Contusion/ Impact Injury.** These widely used experimental techniques to produce TBI employ a rigid impactor to generate the mechanical energy to the intact dura with the head of the animal usually kept restrained during the delivery of the impact. Model started with the free falling of the weight to the fixed over the exposed cranial trephination brain tissue, described as controlled cortical contusion (CCC) by Feeney DM [6].

Currently, the most popular method to produce this type of injury utilizes pressurized air as the source of the mechanical energy for loading to the brain and is referred to as controlled cortical impact injury (CCI). First described in the ferret [15], and later adapted for use in the rat [4] and mouse [22], the advantageous opportunity to control deformation parameters with pneumatically driven devices (time, velocity and depth of impact) and the absence of risk for rebound injury [15] make the CCI model superior to devices which are driven by gravity of a free falling, guided weight [6]. Histological evaluation in the early posttraumatic period following CCI injury has observed widespread cortical damage and ablation of the gray and, to a lesser extent, the underlying white matter [12].

**C. Weight Drop Closed Head Injury (CHI).** After reflecting the skull of the anesthetized animal and attaching it to the impactor or bottom end of the trauma device, TBI is produced using the gravitational forces of a free falling or guided weight. Both paradigms with the head placed restrained and unrestrained on an adjustable platform to deliver the traumatizing impact are described in the litera-

ture, however, the majority of investigations has been performed with the head unrestrained [18]. Due to the height and mass of the weight, injury severity can be varied over the whole spectrum from mild to severe TBI [21]. Especially due to the surgical procedure with absence of trephination, the exact injury site can be varied and selected based on the special objectives of the particular study. This aspect, together with the relative short duration involved with the preparation of the animal for the induction of TBI (no trephination of the skull or fixing of protective plates to the skull) makes this model easy and fast to use.

Combined efforts of experimental and clinical studies conducted over the last decades have generated an abundant amount of data that helped to gain some insights into the posttraumatic sequelae following TBI. However, the full spectrum of factors and mechanisms involved in the posttraumatic sequelae is not fully elucidated. Although clinical investigations have contributed to this process, ethical issues in the clinical practice on the one, and the unique advantages and opportunities of experimental models on the other hand, have led to the leading role of experimental investigations to further characterize and clarify these posttraumatic changes.

New technical breakthroughs, including new immunohistochemical staining methodologies, in vivo visualization techniques and use of transgenic animals seem to be powerful tools in these efforts. But the experimental animal yet remains the key chain in fundamental research, as well to prove new concepts and make clinical trials successful and safe.

## REFERENCES

1. Adams J.H., Doyle D., Ford I. et al. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading // *Histopathology*. – 1989. - N15. – P. 49-59.
2. Carbonell W.S., Maris D.O., McCall T. et al. Adaptation of the fluid percussion injury model to the mouse // *J Neurotrauma*. – 1998. - N15. – P.217-29.
3. Dixon C.E., Lyeth B.G., Povlishock J.T. et al. A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat // *J Neurosurg*. – 1987. - N67. - P. 110-9.
4. Dixon C.E., Clifton G.L., Lighthall J.W., Yaghtmai A.A., Hayes R.L. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat // *J Neurosci Methods*. – 1991. - N 39(3). – P. 253-62.
5. Feeney D.M. From laboratory to clinic: noradrenergic enhancement of physical therapy for stroke or trauma patients // *Adv Neurol*. – 1997. - N73. – P. 383-94.
6. Feeney D.M., Boyeson M.G., Linn R.T., Murray H.M., Dail W.G. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat // *Brain Res*. – 1981. – N 211(1). – P. 67-77.
7. Gennarelli T.A. Animate models of human head injury // *J Neurotrauma*. – 1994. - N11. – P.357-68.
8. Gennarelli T.A. Mechanisms of brain injury // *J Emerg Med*. – 1993. - N11. - Suppl 1. – P.5-11.
9. Golding E.M. Sequelae following traumatic brain injury. The

- cerebrovascular perspective // Brain Res Brain Res Rev. – 2002. - N 38(3). – P. 377-88.
10. Graham D.I., Adams J.H., Nicoll J.A. et al. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury // Brain Pathology. – 1995. - N5. – P. 397-406.
11. Graham D.I., Raghupathi R., Saatman K.E. et al. Tissue tears in the white matter after lateral fluid percussion brain injury in the rat: relevance to human brain injury // Acta Neuro-pathol (Berl.) – 2000. - N99. - P 117–24.
12. Kochanek P.M., Marion D.W., Zhang W. et al. Severe controlled cortical impact in rats: assessment of cerebral edema, blood flow, and contusion volume // J Neurotrauma. – 1995. - N12.- P. 1015–25.
13. Kraus J.F., McArthur D.L. Epidemiologic aspects of brain injury // Neurol Clin. – 1996. – N 14(2). – P. 435-50.
14. Langlois J., Rutland-Brown W., Thomas K. Traumatic brain injury in the United States: Emergency department visits, hospitalizations, and deaths. - Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. – 2004.
15. Lighthall J.W. Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model // J Neurotrauma. – 1988. - N5. – P.1-1573.
16. McIntosh T.K., Noble L., Andrews B. et al. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a midline fluid-percussion model // Centr Nerv Syst Trauma. – 1987. - N4. - P. 119–34.
17. McIntosh T.K., Vink R., Noble L., Yamakami I., Feryak S., Soares H., Faden A.L. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model // Neuroscience. – 1989. - N 28(1). - P. 233-44.
18. Nilsson B., Ponten U., Voigt G. Experimental head injury in the rat. Part 1: Mechanics, pathophysiology, and morphology in an impact acceleration trauma model // J Neurosurg. - 1977. – N 47(2). – P. 241-51.
19. Potts M.B., Koh S.E., Whetstone W.D., Walker B.A., Yoneyama T., Claus CP., Manvelyan H.M., Noble-Haeusslein L.J. Traumatic injury to the immature brain: inflammation, oxidative injury, and iron-mediated damage as potential therapeutic targets // NeuroRx. – 2006. - N2. – P.143-53.
20. Povlishock J.T., Hayes R.L., Michel M.E. et al. Workshop on animal models of traumatic brain injury // J Neurotrauma. – 1994. - N11. – P. 723-32.
21. Shapira Y., Shohami E., Sidi A. et al. Experimental closed head injury in rats: mechanical, pathophysiologic, and neurologic properties // Crit Care Med. – 1988. - N16. - P. 258-65.
22. Smith D.H., Soares H.D., Pierce J.S. et al. A model of parasagittal controlled cortical impact in the mouse: cognitive and histopathologic effects// J Neurotrauma. – 1995. - N12. – P. 169-78.
23. Teasdale G., Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury // Acta Neurochir (Wien). – 1976. - N34. – P. 45–55.
24. Teasdale G.M., Graham D.I. Craniocerebral trauma: protec-

tion and retrieval of the neuronal population after injury // Neurosurgery. – 1998. - N43. – P. 723–37.

25. Zwienerberg M., Gong Q.Z., Lee L.L. et al. ICP monitoring in the rat: comparison of monitoring in the ventricle, brain parenchyma, and cisterna magna // J Neurotrauma. – 1999. - N16. - P. 1095–102.

## SUMMARY

### CONTEMPORARY EXPERIMENTAL MODELS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

**Manvelyan H.**

*M. Heratsi State Medical University, Yerevan, Armenia*

This review article aims to bring investigators' attention to experimental models of traumatic brain injury, widely employed in research in western countries and almost unknown in Eastern Europe. We describe the most successful animal models that cause neurotrauma by applying mechanical energy to the head, skull or dura. It attempts to provide a short compendium of the main characteristics of each of these experimental models of TBI in respect to main human neurotrauma features, histological findings and behavioral impairment in neurologic motor and cognitive function.

**Key words:** neurotrauma, murine experimental models.

## РЕЗЮМЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**Манвелян О.М.**

*Ереванский государственный медицинский университет им М. Гераци, Армения*

Целью данной обзорной статьи явилось ознакомление широкой научной аудитории с существующими моделями экспериментально индуцированной нейротравмы, успешно применяемыми в западных странах и практически неизвестными в Восточной Европе. Нами дается описание наиболее успешно используемых моделей черепно-мозговой травмы, основанных на применении механического воздействия на череп, твердую мозговую оболочку или головной мозг. Дается краткая характеристика каждого метода в свете мимикрии основных проявлений человеческой нейротравмы, гистологических находок, неврологического дефицита и поведенческих реакций.

## SPONTANE HARNBLASENRUPTUREN IM RECHTSMEDIZINISCHEN UNTERSUCHUNGSGUT

Albrecht K<sup>1</sup>., Schulz F<sup>2</sup>., Kedia G<sup>1</sup>., Breitmeier D<sup>3</sup>., Jonas U<sup>1</sup>., Tsokos M<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Medizinischen Hochschule; Hannover;

<sup>2</sup>Institut für Rechtsmedizin der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf;

<sup>3</sup>Institut für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover

“Wenn es aber geschieht, dass die Blase so schwer und so tief verletzt wird, [dass die Wunde] bis in ihren Hohlraum hinein [reicht], wo kein Fleisch ist, dann besteht kein Zweifel, dass der Betroffene sterben muss.” (aus dem frühneuhochdeutschen)

Diese Aussage aus der „Cirurgia; Handwirchung der Wundartzney“ des Straßburger Wundarztes Hieronimus Brunschwig (1450-1512) aus dem Jahr 1487 beschrieb schon in der Zeit der Renaissance unmissverständlich die potentielle Letalität von Harnblasenverletzungen [2].

In der urologischen Traumatologie sind Harnblasenrupturen eng verknüpft mit Frakturen des knöchernen Beckens und stumpfen Bauchtraumen, z.B. infolge von Verkehrsunfällen oder Stürzen [8,10,26,47]. Die Mortalität variiert dabei zwischen 11-44 % [8,27]. Zudem finden sich iatrogen verursachte Verletzungen der Harnblase, beispielsweise im Rahmen transurethraler Interventionen oder gynäkologisch-/urologisch offener Operationen. Die Häufigkeit dieser Verletzungen richtet sich hierbei nach der Komplexität des einzelnen Eingriffs [48]. Im Rahmen von Gerichtssektionen erlangen zusätzlich Schuss-, Pflanzungs- und Stichverletzungen forensische Relevanz. Demgegenüber finden sich nichttraumatische Verletzungen der Harnblase im Sinne von Spontanrupturen lediglich als Einzelkasuistiken in der Fachliteratur [24,34].

Anatomisch unterscheidet man den *intrapertitonealen* (dem Peritoneum angrenzenden Teil der Harnblase, kraniale Hinterwand und Blasendom) und den *extraperitonealen* (Vorderwand, kaudale Hinterwand, Seitenwände) Anteil der Harnblase. Abhängig vom Füllungsvolumen werden nur die dem Peritoneum benachbarten Teile der Blase von der Serosa des Peritoneums überzogen. Häufig ist die Ruptur mit Anspiegung oder Zerreißung der Blase durch ein knöchernes Fragment des Beckens im extraperitonealen Teil lokalisiert, wohingegen die dem Bauchfell zugewandte Seite im Allgemeinen bei stumpfen Bauchtraumen, z.B. durch eine plötzliche Distension durch einen Sicherheitsgurt bei gleichzeitig gefüllter Harnblase, betroffen ist. Eine Kombination beider Arten der Blasenrupturen ist in 5-10% der Fälle beschrieben [17,22,46,49].

Bei den Spontanrupturen handelt es sich zumeist um Zerreißungen des dem Peritoneum anliegenden Teils der Harnblase. Diese treten infolge abdomineller Druckerhöhungen (z.B.

durch heftiges Erbrechen oder Kompression von außen) im Sinne eines „Bagateltraumas“ auf, ohne dass dabei immer die Quelle des ursächlichen Traumas, z.B. ein kutanes oder subkutanes Hämatom, festgestellt werden muss [23,45]. Patel et al. berichteten über den seltenen Fall einer spontanen extraperitonealen Blasenruptur bei einem 63-jährigen Patienten mit Zystitis [43]. Spontane intraperitoneale Rupturen wurden bei akuter Blasenauflastungsobstruktion oder bei pathologischen Veränderungen der vesikalen Schleimhaut im Sinne von Karzinomen, akuten und chronischen Zystitiden, Tuberkulose, Blasensteinen oder Harnblasendivertikeln gefunden [16,43]. Gottlieb und Boeminghaus beschrieben diesbezüglich Detrusordegenerationen nach Typhus- oder Lues-Infektion mit nachfolgender Blasenruptur bei übermäßigem Füllungsvolumen [6,18]. Des Weiteren wurden kasuistisch intraperitoneal gerichtete Blasenrupturen nach gynäkologischen Operationen und Bestrahlungen sowie in einem Fall im Rahmen einer Schwangerschaft publiziert [1,4,29,38,50]. Haddad et al. beschrieben ferner die Möglichkeit von nekrotischen Blasenwandveränderungen nach Embolie in die Blasenwand [24].

Häufig wird die Spontanruptur in Verbindung mit einem chronischen Alkoholismus beschrieben [13,35,39]. Autopsisch festgestellte Todesursachen waren ein Herz-Kreislaufversagen infolge einer Peritonitis, eine sogenannte „paradoxe Urämie“ nach Austritt von Urin in die freie Bauchhöhle oder ein hämodynamischer Schock als Folge eines Verblutens aus venösen intravesikalen/-muralen Blutgefäßen [45]. Aufgrund der resorptiven Eigenschaften des Peritoneums ist ein Anstieg des Serumharnstoffs bei einer Extravasation von Urin in die freie Bauchhöhle nachweisbar. Im Rahmen einer Obduktion sollte deshalb die intraabdominale Flüssigkeit auf harnpflichtige Substanzen (Harnstoff oder Kreatinin) untersucht werden. Das Ausmaß der Blutung korreliert mit dem jeweiligen Schweregrad der Verletzung und kann in vielen Fällen initial als Mikrohämaturie nachweisbar sein [42]. Der massive Austritt von Blut in die freie Bauchhöhle kann durch Abdeckung der Leckage durch Darmanteile oder Teile des Omentum majus in Abhängigkeit von der Kupferlage vermindert werden. Von Harnblasenrupturen aufgrund evidenter Pathologie sind die sog. idiopathischen Zerreißungen abzugrenzen. Hierbei finden sich ursächlich keine prädisponierenden Faktoren oder externen Einflüsse. In der Literatur sind diesbezüglich Patienten mit Blasenentleerungsstörungen, renaler Azotämie

oder Azidose erwähnt [13,51]. Die nachfolgende tabellarische Auflistung zeigt eine Literatübersicht über die

Thematik der „spontanen Harnblasenruptur“ und deren Ursachen aus dem Publikationszeitraum 2000-2005 (tab.).

Table.

Autoren, Jahr	Patientenzahl	Ursache der Ruptur
Stein et al., 2005, [52]	1	Perforiertes kongenitales Blasendivertikel
Yoshinaga et al., 2005, [56]	1	Blasenkarzinom
Wandabwa et al., 2004, [55]	1	„Wochenbett“
Lynn et al., 2003, [35]	1	Alkoholintoxikation
Baseman et al., 2003, [4]	1	Zustand nach Radiatio
Kojima et al., 2003, [31]	1	Perforierte infizierte Urachuszyste
Maruschke et al., 2003, [37]	1	Perforierte infizierte Urachuszyste
Jayathillake et al., 2002, [28]	1	Blasenkarzinom
Ueda et al., 2002, [54]	Kasuistik: 1 Review: 122	Metastasiertes Prostatakarzinom
Fujihara et al., 2002, [14]	1	Blasenkarzinom
Amano et al., 2002, [1]	4	Gynäkologische Voroperationen und Radiatio (3 Fälle) vor Jahren
Kravchick et al., 2001, [32]	1	Urethrale Blutkoagel nach Zystoskopie, Blasenkarzinom
Basavaraj et al., 2001, [3]	1	Zustand nach Radiatio 5 Jahre zuvor
Nishimura et al., 2000, [40]	1	Uteruskarzinom, Radiatio 3 Jahre zuvor
Kaneko et al., 2000, [29]	Kasuistik: 1 Review: 10	Zustand nach Hysterektomie und Radiatio, dreimalige Rupturen nach zweimaliger konservativer Therapie

*Kasuistiken. Fall 1.* Im Rahmen der amtsärztlichen Krematoriumsleichenchau vor Eindscherung wurde durch den untersuchenden Rechtsmediziner die Leiche eines 74-jährigen Mannes zurückgehalten, da ein Zusammenhang zwischen den kurz vor dem Tod durchgeführten ärztlichen Behandlungsmaßnahmen und der in der Todesbescheinigung aufgeführten Todesursache nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Zehn Monate vor dem Tod des Mannes wurde eine anteriore Rektumresektion bei diagnostiziertem Adenokarzinom (pT2 pN0 M0, G1-2) mit anschließender Radiochemotherapie durchgeführt. Aufgrund progredienter, katheterpflichtiger-Blasenentleerungsstörungen erfolgte zehn Tage vor dem Tode des Patienten die stationäre Aufnahme in einem peripheren Krankenhaus zur elektiven transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P), bei der 86 g periurethrales Gewebe reseziert wurde. Am achten postoperativen Tag trat ein Abfall des Hämoglobinwertes (6,5 g/dl) bei zunehmender Allgemeinzustandsverschlechterung des Patienten auf. Bei der sofortigen endoskopischen Kontrolle zeigten sich blutende arterielle Gefäßstümpfe im Bereich der Prostataloge, welche elektrokoaguliert wurden. Zudem wurde eine Harnblasentamponade mit etwa zwei Litern Blut diagnostiziert, welche ausgespült werden konnte. Bei der nachfolgenden sonographischen Kontrolle wurde freie abdominale Flüssigkeit festgestellt, aufgrund welcher eine Laparotomie durchgeführt wurde. Bei der chirurgischen Inspektion zeigte sich eine intraperitoneale Ruptur der Harnblase im Bereich des Daches. Trotz postoperativer intensivmedizinischer Behandlung kam es im weiteren klinischen Verlauf zum septischen Multiorganversagen. Der Patient verstarb zwölf Tage nach der TUR-P bzw. vier Tage nach den Sekundäreingriffen.

*Sektionsbefunde (auszugsweise).* Es zeigte sich ein regelrechter Operationssitus. Neben dem in der Harnblase befindlichen koagulierten Blut fanden sich zahlreiche 0,4-1,4 cm messende oberflächliche, z.T. mit Blutkoageln versehene quer- und längsgestellte Schleimhautdefekte ohne Perforation der Blasenwand (Abb. 1). In Korrespondenz zum Operationssitus zeigte sich ein chirurgisch versorgter Defekt im Bereich des intraperitoneal gelegenen Harnblasendaches sowie narbig imponierendes Gewebe in der ausresezierten Prostataloge. Es bestanden Zeichen einer Peritonitis mit fibrinös belegten und subserös prominent gefäßgezeichneten Dünndarmanteilen sowie etwa 300 ml fibrinöse Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Makroskopische Anzeichen einer Sepsis waren ein Hirnödem, Schockorgane sowie eine erweichte Milzpulpa. Kein Nachweis eines Karzinomrezidivs im Dickdarm.



Abb. 1. Obduktion: Eröffnete Harnblase mit hämorrhagischen Schleimhautdefekten und Blutkoageln

*Histologie der Harnblase (auszugsweise).* In der angrenzenden Umgebung des chirurgisch versorgten Wanddefektes der Blase fand sich eine frische Einblutung mit geringer leukozytdrer Demarkierung. Bei ausgedehntem Urothel, welches im Randbereich der Rupturstelle nekrotisch imponierte, fanden sich oberflächliche Fibrinauflagerungen und multiple, auf die Schleimhaut begrenzte Hämorrhagien mit nekrotischem Epithel ohne lokale Hinweise für Entzündungen, Neoplasien, Gefäßveränderungen oder Strahlenschäden in der Harnblasenwand (Abb. 2).

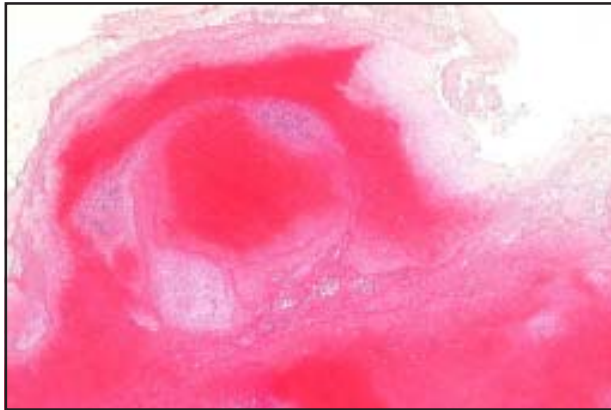


Abb. 2. Histologie der Harnblasenschleimhaut: Vollständig die Harnblasenwand durchsetzende frischere Wandeinblutung (Rupturstelle) mit leukozytdrer Demarkation, nekrotischem Epithel und fibrinösen Auflagerungen (HE; Originalvergrößerung 10:1)

*Todesursache.* Nach dem Ergebnis der Obduktion verstarb der Mann im septischen Multiorganversagen infolge einer Peritonitis nach Harnblasenruptur.

*Fall 2.* Ein unbekleideter, 33 jährriger Mann wurde sitzend in einer Blutlache, an einen Heizkörper gelehnt, tot in seiner verwahrlosten Wohnung aufgefunden. Einige Zeit zuvor seien lautstarke Streitereien nach Aussagen von Nachbarn wahrgenommen worden. Der Mann hatte seit längerer Zeit aufgrund familiärer Probleme vermehrt Alkohol getrunken. Im Schlafzimmer wurden Handschellen gefunden, wobei ein Sexualdelikt, möglicherweise verursacht durch fremde Hand, zunächst nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

*Sektionsbefunde (auszugsweise).* Bei der näheren Leichenbesichtigung fielen eine schwache Ausbildung der Livores sowie eine Blässe der sichtbaren Schleimhäute auf. An unterschiedlichen Körperstellen, u.a. über knöchernen Widerlagern, fanden sich z.T. flächenhafte Hämatomate und Abschürfungen. Im Bereich der Fossa navicularis und am Penischaft waren angetrocknete Blutantragungen ohne Nachweis einer näherlich sichtbaren genitalen Verletzung erkennbar. Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich flüssiges und geronnenes Blut im kleinen Becken. Bei weiterer Präparation stellten sich Blutkoagel an der Blasenhinterwand am Übergang zum Harnblasendach dar. Nach Eröff-

nung der dilatierten Harnblase imponierte eine etwa 6x6 cm messende unterblutete Perforation der Harnblasenhinterwand am Übergang zum Dach, welche in der Peripherie von einigen Satellitenverletzungen, welche nur die Schleimhautoberfläche betrafen, umgeben war. Eine dieser kleineren Begleitverletzungen durchsetzte ebenfalls die gesamte Harnblasenwand (Abb. 3). Die Urethra war an allen Passagen unverletzt. Neben schocktypischen Organbefunden z.B. an den Nieren zeigte sich eine Steatosis hepatis sowie kalkspritzerartige Fettgewebsnekrosen im Pankreas.

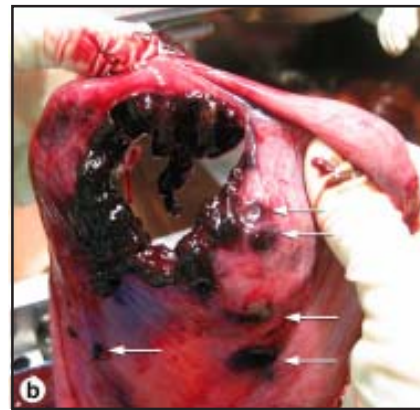


Abb. 3. Obduktion: a) Perforation der Harnblase in situ mit Austritt flüssigen Blutes in das kleine Becken (Pfeil) sowie einer mit einem Blutkoagel gedeckten Perforation (\*). b) Exenterierte Harnblase nach Entfernung des Koagels. Ausgedehnte Wandruptur nebst mehreren Satellitenverletzungen (Pfeile)

*Histologie der Harnblase (auszugsweise).* Ausgedehnte Einblutungen in die Zellagen des Urothels, Submukosa sowie Detrusor ohne Hinweis auf einen entzündlichen oder tumorösen Prozess. Kein Nachweis wundheilungstypischer Entzündungszellen.

*Laborchemische Untersuchungen.* Die Analyse der Blutprobe auf die Alkoholkonzentration ergab einen Wert von 4,08 ‰, die Untersuchung auf Harnstoff i.S. 12,4 mmol/l (Ref.: 3,3-6,7 mmol/l). Die toxikologische Untersuchung auf andere bewusstseinstörende Stoffe wie Drogen oder Medikamente war negativ.

*Todesursache.* Der Mann verstarb an einem schockbedingten Herz-/Kreislaufversagen basierend auf einem hohen Blutverlust (Volumenmangelschock) nach innen und außen auf dem Boden von mindestens zwei wanddurchsetzenden intraperitonealen Harnblasenrupturen. Des Weiteren fanden sich pathomorphologische Anzeichen für einen chronischen Alkoholmissbrauch. Bei negativem Nachweisversuch eisenspeichernder Makrophagen in der Blasenwand sprach der Gesamtbefund dafür, dass die Verletzungen der Harnblase in einem engen zeitlichen Zusammenhang zum Todeseintritt entstanden sind und allenfalls nur wenige Stunden überlebt wurden.

*Fall 3.* Eine 56-jährige „trockene“ Alkoholikerin, welche jedoch einige Tage vor ihrem Tod erneut Alkohol trank, wurde in den Vormittagsstunden auf dem Fußboden liegend von ihrem Ehemann tot aufgefunden. Viele umgeworfene Gegenstände in der Wohnung boten den Angaben des Ehemannes zufolge ein bekanntes Bild alkoholassoziierter Ausfallserscheinungen seiner Frau. Ein Hinweis auf ein Fremdverschulden lag nach den polizeilichen Ermittlungen nicht vor.

*Sektionsbefunde (auszugsweise).* Im Bereich der dorsokraniellen Harnblasenwand fand sich eine kräftig unterblutete Zerreißung, der Rupturrand erschien thrombosiert (Abb. 4). Kein Nachweis pathologischer Wandveränderungen; unauffällige Urethra. In der freien Bauchhöhle stellte sich ca. 850 ml grau-braun-rötlicher hämisch riechender Inhalt mit Anzeichen einer fibrinösen Peritonitis dar. Neben einer Steatosis hepatis fanden sich zudem ein Lungenödem, ein Ulcus duodeni sowie eine Rechtsherzdilatation. Des Weiteren zeigten sich an mehreren Lokalisationen des Körpers Hämatome sowie unterblutete Rippenfrakturen.



*Abb. 4* Formalin fixiertes Obduktionspräparat: Unterblutete Harnblasenruptur in der dorsokraniellen Hinterwand

*Histologie der Harnblase (auszugsweise).* Massiv unterblutete Rupturstelle in der Harnblasenwand mit granulozytären Wundreaktionen und Gerinnungsthromben ohne weiteren pathologischen Befund in der Harnblasenwand.

*Laborchemische Untersuchungen.* Blutalkoholkonzentration: 0,73 ‰

*Todesursache.* Todesursächlich war ein toxisches Herz-Kreislaufversagen bei Peritonitis, Dünndarmileus und beginnender Urämie. Aufgrund der Leichenerscheinungen sowie der pathologisch-anatomischen Feststellungen konnte von einem Zeitintervall zwischen Entstehung der Ruptur und Todeseintritt von etwa 10-14 Stunden ausgegangen werden. Die Körperhämatome und Rippenfrakturen waren basierend auf den histologischen Untersuchungen erst nach der Harnblasenruptur in einer vermutlich durch den abdominellen Befund ausgelagerten Zustandsverschlechterung der Frau entstanden.

Das pathomorphologische Bild einer spontanen Harnblasenruptur mit den letalen Folgen einer Sepsis, Urämie oder eines hämorrhagischen Schocks stellt eine seltene Diagnose im rechtsmedizinischen Untersuchungsgut dar. So fanden sich im Hannoverschen und Hamburger Institut jeweils lediglich 3 Fälle in den vergangenen 10 Jahren. Spontane (nicht traumatische) Rupturen der Harnblase sind nahezu ausschließlich im Bereich der dem Peritoneum benachbarten Anteile lokalisiert, während extraperitoneale Rupturen in der Regel als Traumafolge z.B. als Anspießungsverletzungen im Rahmen von Beckenfrakturen diagnostiziert werden [45,49]. In allen drei Fällen konnten prädisponierende Faktoren wie eine Zystitis, Tumor, Divertikel oder Bestrahlungsfolgen (Fall 1) durch die feingewebliche Untersuchung ebenso wie ein unmittelbares Fremdverschulden ausgeschlossen werden.

Die typische Zerreißungsstelle bei der spontanen Harnblasenruptur - sowohl in der Literatur beschrieben, als auch in den drei referierten Fällen diagnostiziert - ist das vom Peritoneum bedeckte Dach bzw. die Hinterwand der Harnblase, welches bei einem erhöhten Füllungsvolumen des Organs einen *locus minoris resistentiae* darstellt. Bartels beschrieb bei insgesamt 504 Fällen von Harnblasenverletzungen unterschiedlicher Ätiologie die Richtung, welche die Risse einnehmen. Er fand keine Gesetzmäßigkeit, vielmehr orientierte sich die Spaltungsrichtung an den verschiedensten Zügen der in der Harnblasenwand verlaufenden Muskelbündel. [2]. Im Jahr 1923 beschrieb Katzenstein, dass eine Harnblasenruptur nur an einer Stelle möglich sei, welche nicht direkt von Muskulatur bedeckt ist, wie beispielsweise nach einer stattgehabten Operation oder einer chronischen Dilatation des Organs [30]. Im gleichen Jahr beschrieb Geisinger die bevorzugte Rupturlokalisierung an der dorsokraniellen Harnblasenwand, da hier das Organ nur vom Peritoneum bzw. Darm bedeckt ist und nicht von Knochen oder Muskulatur [15].

Über histologisch nachgewiesene morphologische Degenerationen des Detrusors im Bereich der Rupturstelle berichtete Lehmann [33]. Cass beschrieb anhand seiner Beobachtungen bei 164 Blasenrupturen, dass in den allermeisten Fällen eine horizontale Risslinie am Harnblasendom nachweisbar ist [8]. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts bezeichneten Burkhardt

und Polano die spontanen Harnblasenrupturen als unvollständige Zerreißungen, da auch nur einzelne Gewebsschichten des Hohlorgans betroffen sein können. In Versuchen zum Nachweis der Elastizitätsgrenze der Blasenwand konnte nachgewiesen werden, dass zunächst die Schleimhaut, anschließend die Muskelschicht und zuletzt die Tunica serosa zerreißen [7].

In klinischen Studien wurde ferner über eine Kombination von intra- und extraperitonealen Rupturlokalisationen berichtet [9,47]. Im eigenen Sektionsgut fand sich diesbezüglich der Fall einer traumatischen Ruptur bei prall uringefüllter Harnblase einer 45-jährigen Alkoholikerin mit einem nachweisbaren sturzbedingten suprasymphysären Weichteilhämatom ohne Beckenfraktur. Im Rahmen der gerichtlichen Obduktion konnten multiple vesikale Schleimhauteinrisse, zumeist in der Vorderwand und dem Blasenboden, aber auch am Blasendach, welche bis in die Detrusormuskulatur reichten, nachgewiesen werden. Keine dieser Läsionen perforierte jedoch die Blasenwand vollständig. In experimentellen Untersuchungen konnten Peters und Corriere eine spontane Blasenruptur, die ebenfalls am Blasendom auftrat, bei einem intravesikalen Druck von mehr als 300 cmH<sub>2</sub>O auslösen [11,44]. Hinsichtlich des Falles einer spontanen Harnblasenruptur bei einer 53-jährigen, psychisch auffälligen Frau mit initialer Harnretention beschrieben Grise et al. als Auslöser eine „low bladder compliance“, da aufgrund des unproportionalen Druckanstiegs während der Füllphase die Ruptur der Blasenwand begünstigt wird [21]. Auch die Abnahme der Blasenwanddicke bei zunehmendem Füllungsvolumen und abnehmender Elastizität kann die Gefahr einer Harnblasenzerreißung begünstigen [41]. Die Wandverdünnung der prall gefüllten Blase resultiert aus einem Auseinanderdrängen der Muskelbündel des Detrusor, wobei sich das Übergangsepithel der vesikalen Schleimhaut von bis zu 10 Schichten auf 2-5 Schichten reduziert. Tammela et al. sahen histologisch bei einer Überdehnung der Harnblase, korrespondierend zu den Befundmustern unserer Fälle, fokale oder diffuse submuköse Hämmorrhagien [53].

Harnblasenrupturen in Verbindung mit transurethralen Resektionen der Prostata finden sich als iatrogene Verletzungen, i.S. von Perforationen oder als seltene Einzelkasuistiken in Form z.B. von „Blasenexplosionen“ nach Insufflation von Luft und Wasserstoff [12,25]. Der Fall einer spontanen Harnblasenruptur nach transurethral-operativer Prostatabehandlung findet sich in der Fachliteratur bisher hingegen nicht.

Als ein wiederholt in der Literatur aufgeführter Faktor, welcher die spontane Harnblasenruptur begünstigen soll und in den Fällen 2 und 3 dieser Abhandlung dargestellt ist, findet sich der chronische Alkoholkonsum [34,35,36,39,51]. Schon im Jahr 1909 äußerte der Rathenower Kreisarzt Gottschalk dass: „... Zerreißungen der Harnblase meist betrunkenen Individuen mit gefüllter Blase betreffen.“ [19]. Als pathophysiologisches Korrelat wer-

den die Hyposensibilität des Alkoholisierten bezüglich des Blasenfüllungsvolumen bei gleichzeitigem Anstieg des intravesikalen Druckes bedingt durch eine forcierte Diurese (Hemmung des antidiuretischen Hormons) und der möglicherweise begleitenden rupturinduzierenden Bagatellverletzungen durch den Wegfall körpereigener Schutz- und Abwehrreflexe diskutiert. Eine zusätzliche Komplikationsmöglichkeit besteht in der potentiellen Gefahr der alkoholbedingten Übelkeit mit dem damit verbundenen Anstieg des intraabdominalen Druckes beim Erbrechen [20,39,45]. Lunetta publizierte sechs Fälle isolierter Harnblasenrupturen infolge stumpfer abdominaler Minimaltraumen. In sämtlichen Fällen lag anamnestisch eine chronische Alkoholkrankung vor, welche jeweils durch die bei der Obduktion erhobenen Organbefunde (Steatosis hepatis, chronische Pankreatitis etc.) bestätigt werden konnte [34]. Bennett und Delrio berichteten über den Tod eines 18-jährigen alkoholisierten Mannes mit dem autoptischen Bild einer intraperitonealen Harnblasenruptur, bei dem im Rahmen einer toxikologischen Zusatzuntersuchung auch Methamphetaminmetaboliten nachgewiesen werden konnten. Dieser Befund warf die Diskussion über einen zusätzlichen temporären Verschluss des Blasenhalses aufgrund des  $\delta$ -sympathomimetischen Effektes als weiteren begünstigenden Faktor für eine Blasenruptur auf [5].

*Fazit für die Praxis:* Die nicht-traumatische, spontane Harnblasenruptur stellt sowohl im rechtsmedizinischen Untersuchungsgut als auch in der Klinik eine Rarität dar. Die Gesamtheit wiederkehrender pathomorphologischer und anamnestischer Charakteristika wie die typische Rupturlokalisation an der Harnblasenhinterwand bzw. dem -dach sowie der chronische Alkoholismus liefern zum einen für den Kliniker Hinweise für eine mögliche Früherkennung und Therapie der Verletzung, zum anderen aus rechtsmedizinischer Sicht eine wertvolle Hilfestellung für die forensische Begutachtung vornehmlich bezüglich der Fragestellung oder dem Ausschluss eines Fremdverschuldens. Für den klinisch tätigen Urologen mag die Darstellung des ersten Falles (TUR-P – Blasantamponade – letale Harnblasenruptur) von besonderem Interesse sein, da es sich in seinem Kausalzusammenhang um einen Todesfall nach einer alltäglichen urologischen Operation handelt.

## LITERATUR

1. Amano T., Miwa S., Takashima H., Takemae K. Four cases of spontaneous rupture of the urinary bladder // Acta Urol. Japonica. - 2002. - N48. - P. 243-245.
2. Bartels M. Die Traumen der Harnblase. - August Hirschwald, Berlin: 1878. - S 13. - 159-161.
3. Basavaraj D.R., Zachariah K.K., Feggetter J.G. Acute abdomen – remember spontaneous perforation of the urinary bladder // J R Coll Surg Edinb. - 2001. - N46. - P. 316-317.
4. Baseman A.G., Snodgrass W.T. Repeat spontaneous bladder rupture following radiation therapy // J. Urol. - 2003. - N17. – P. 2417.
5. Bennett A.H., Delrio A. Idiopathic rupture of the bladder:



- Association with methamphetamine and alcohol // *J. Urol.* - 1980. - N124. - P. 429-430.
6. Boeminghaus H. Über Veränderungen der Miktion. // In: Boeminghaus H. (Hrsg.) *Urologische Diagnostik und Therapie.* - Gustav Fischer. - Jena. - 1927. - S. 24.
7. Burkhardt L., Polano O. Subkutane Verletzungen der Harnblase. // In: Bergmann J.F. *Die Untersuchungsmethoden und Erkrankungen der männlichen und weiblichen Harnorgane.* - Wiesbaden: 1908. - S. 262-263.
8. Cass A.S., Luxenberg M. Features of 164 Bladder Ruptures // *J. Urol.* - 1987. - N138. - P. 743-745.
9. Corriere J.N., Sandler C.M. Management of the ruptured bladder: seven years of experience with 111 cases // *J. Trauma.* - 1986. - N26. - P. 830-833.
10. Corriere J.N., Sandler C.M. Mechanism of injury, patterns of extravasation and management of extraperitoneal bladder rupture due to blunt trauma // *J. Urol.* - 1988. - N139. - P. 43-44.
11. Corriere J.N., Sandler C.M. Management of extraperitoneal bladder rupture // *Urol. Clin. North. Am.* - 1989. - N16. - P. 275-277.
12. Di Tonno F., Fusaro V., Bertoldin R., Lavelli D. Bladder explosion during transurethral resection of the prostate // *Urol. Int.* - 2003. - N71. - P. 108-109.
13. Evans R.A., Reece R.W., Smith M.J.V. Idiopathic rupture of the bladder // *J. Urol.* - 1976. - N116. - P. 565-567.
14. Fujihara A., Kimura Y., Mikami K., Uchida M., Tatebe A. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder with a spontaneous perforation: a case report // *Acta Urol. Japonica.* - 2002. - N48. - P. 607-610.
15. Geisinger J. Spontaneous intraperitoneal rupture of the bladder // *Ann. of Surg.* - 1923. - N77. - P. 206-209.
16. Gogus C., Turkolmez K., Savas B., Sertcelik A., Baltaci S. Spontaneous bladder rupture due to chronic cystitis 20 years after cystolithotomy // *Urol. Int.* - 2002. - N69. - P. 327-328.
17. Gomez R., Ceballos L., Coburn M., Corriere J., Dixon C.M., Lobel B., McAninch J. Consensus of genitourinary trauma // *BJU.* - 2004. - N94. - P. 27-32.
18. Gottlieb J. Übersichtsreferat über die russische urologische Literatur des Jahres 1926 // *Z Urol.* - 1928. - N22. - P. 296.
19. Gottschalk R. Die Verletzungen der verschiedenen Körperteile. // In: Gottschalk R. (Hrsg.) *Grundriss der gerichtlichen Medizin.* - Georg Thieme. - Leipzig: 1909. - S. 116.
20. Graves C.G. Injuries of the bladder. // In: Lewis D. (Hrsg.) *Practice of Surgery* // W F Prior (Hagerstown/ Maryland). - 1930. - chapter 13. - vol. 8. - S 5-9.
21. Grise P., Weber J., Denis P., Pavard D., Pasquis P., Villez J.P., Petit J. Can diminished bladder compliance favour spontaneous bladder rupture? // *Ann Urol (Paris).* - 1986. - N20. - P. 206-208.
22. Grohe F. Pathologische Anatomie, Teratologie und Onkologie. // In: Virchow R., Hirsch A. (Hrsg.) *Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte in der gesamten Medizin.* - August Hirschwald. - Berlin: 1868. - S. 244.
23. Gueterbock X. Krankheiten der Harn- und männlichen Geschlechtsorgane. // In: Virchow R., Hirsch A. (Hrsg.) *Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte in der gesamten Medizin.* - August Hirschwald. - Berlin; 1867. - S. 152.
24. Haddad F.S., Pense S., Christenson S. Spontaneous intraperitoneal rupture of the bladder // *J. Med. Liban.* - 1994. - N42. - P. 149-154.
25. Hansen R.I., Iversen P. Bladder explosion during uninterrupted transurethral resection of the prostate. A case report and an experimental model // *Scand. J. Urol. Nephrol.* - 1979. - N13. - P. 211-212.
26. Hayes E.E., Sandler C.M., Corriere J.N. Management of the ruptured bladder secondary to blunt abdominal trauma // *J. Urol.* - 1983. - N129. - P. 946-948.
27. Hochberg E., Stone N.N. Bladder rupture associated with pelvic fracture due to blunt trauma // *Urology.* - 1993. - N41. - P. 531-533.
28. Jayathillake A., Robinson R., Al-Samarii A., Manoharan M. Spontaneous rupture of bladder presenting as peritonitis // *N Z Med J.* - 2002. - N115. - P. 1164.
29. Kaneko T., Nozawa T., Owari Y., Unoura A., Maeda K., Kajikawa T., Tamada H., Ujii T., Okamoto T., Takata K. Recurrent spontaneous rupture of the urinary bladder: a case report // *Hinyokika Kyo.* - 2000. - N46. - P. 137-139.
30. Katzenstein M., Rosen M. Versuche über die elastische Vollkommenheit der Blase und des Nierenbeckens, nebst Mitteilung eines Falles von spontaner Harnblasenerreißung // *Zschr. Urol. Chir.* - 1923. - N12. - P. 310-314.
31. Kojima Y., Miyake O., Taniwaki H., Morimoto A., Takahashi S., Fujiwara I. Infected urachal cyst ruptured during medical palliation // *Int. J. Urol.* - 2003. - N10. - P. 174-176.
32. Kravchick S., Cytron S., Lobik L., Altshuler A., Kravchenko Y., Ben-Dor D. Clot Retention and Spontaneous Rupture with Secondary Pneumatosis of Bladder Wall Following Routine Cystoscopy // *Pathology Oncology Research.* - 2001. - N7. - P. 301-302.
33. Lehmann H. Deutsche urologische Literatur: Blase Prostata // *Z Urol.* - 1928. - N22. - P. 65.
34. Lunetta P., Penttilä A., Sajantila A. Fatal isolated ruptures of bladder following minor blunt trauma // *Int J Legal Med.* - 2002. - N116. - P. 282-285.
35. Lynn S.J., Mark S.D., Searly M. Idiopathic spontaneous bladder rupture in an intoxicated patient // *Clin. Nephrol.* - 2003. - N60. - P. 430-432.
36. Marshall G.A., Dixon C.M., McAninch J.W. Substance abuse-related spontaneous bladder rupture: Report of 2 cases and review of the literature // *J Urol.* - 1991. - N145. - P. 135-137.
37. Maruschke M., Kreutzer H.J., Seiter H. Blasenruptur durch spontane Perforation einer infizierten Urachuszyste // *Urologe.* - 2003. - N42. - P. 834-839.
38. Meyer K., Welsch H. Spontane Harnblasenruptur nach Strahlentherapie // *Zbl Chir.* - 1993. - N118. - P. 230-231.
39. Munshi I.A., Hong J.J., Mueller C.M., Barie P.S. Spontaneous rupture of the bladder in the alcoholic patient // *J. Trauma.* - 1999. - N46. - P. 1133-1134.
40. Nishimura T., Suzuki K., Iijima M., Nozue M., Imai M., Suzuki S., Sakahara H., Ohta N., Kasami M. Spontaneous rupture of bladder diverticulum after postoperative radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix: a case report // *Radiat Med.* - 2000. - N18. - P. 261-265.
41. Oelke M., Hufner K., Wiese B., Gr̃newald V., Jonas U. Increase in detrusor wall thickness indicates bladder outlet obstruction (BOO) in men // *World. J. Urol.* - 2002. - N19. - P. 443-452.
42. Otto U. Urologische Notfallsituationen. // In: Hautmann R., Huland H. (Hrsg.) *Urologie.* - Springer. - Berlin Heidelberg. - New York: 1997. - S. 479-506.
43. Patel R.I., Haas C., Spirnak J.P., Erhardt C. Spontaneous extraperitoneal bladder rupture // *J. Urol.* - 1998. - N159. - P. 2089-2090.
44. Peters P.C. Intraperitoneal rupture of the bladder // *Clin. North. Am.* - 1989. - N16. - P. 279-282.
45. P̃schel K. Plötzlicher Tod im Erwachsenenalter. // In: Brinkmann B., Madea B. (Hrsg.) *Handbuch gerichtliche Medizin.* - Springer, Berlin Heidelberg. - New York: 2003. - S. 965-1070.
46. Rassweiler J. Urologische Traumatologie. // In: Alken P., Walz P.H. (Hrsg.) *Urologie.* - VCH, Weinheim: 1992. - S. 254-256.
47. Renvall S., Murmi M., Aho A. Rupture of the urinary bladder, a potentially serious condition // *Scand. J Urol. Nephrol.* - 1989. - N23. - P. 185-188.
48. Rüdiger K., Olanas R., Fisch M. Das Blasentrauma - Diagnostik und Behandlung // *Urologe.* - 2005. - N44. - P. 878-828.

49. Schwarz E. Iber eine seltene Form der Blasenruptur // Z Urol. - 1928. - N22. - P. 281-284.
50. Shroff S., Lee J.O., Townsend A.R. Spontaneous rupture of the bladder in pregnancy, a case report // Urol. Int. - 1994. - N52. - P. 179-180.
51. Shumaker B.P., Pontes J.E., Pierce J.M. Idiopathic rupture of the bladder // Urology. - 1994. - N15. - P. 566-568.
52. Stein R.J., Matika D.J., Noh P.H., Docimo S.G. Spontaneous perforation of congenital bladder diverticulum // Urology. - 2005. - N66. - P. 881.
53. Tammela T., Autio-Harminen H., Lukkarinen O., Sormunen R. Effect of distension on function and nervous ultrastructure in the canine urinary bladder // Urol. Int. - 1987. - N42. - P. 265-270.
54. Ueda T., Ukimura S., Sato N., Mizutani Y., Nakao M., Miki T. A case of spontaneous rupture of the urinary bladder followed by pneumomediastinum // Acta Urol Japonica. - 2002. - N48. - P. 363-365.
55. Wandabwa J., Tom T.O., Kiondo P. Spontaneous rupture of bladder in puerperium // Afr Health Sci. - 2004. - N4. - P. 138-139.
56. Yoshinaga A., Hayashi T., Ishii N., Ohno R., Terao T., Kamata S., Watanabe T., Yamada T. Giant sarcomatoid carcinoma with spontaneous vesical rupture: a case report // Acta Urol Japonica. - 2005. - N51. - P. 199-201.

#### SUMMARY

#### SPONTANEOUS RUPTURES OF THE URINARY BLADDER IN THE ROUTINE FORENSIC EXAMINATION

Albrecht K<sup>1</sup>., Schulz F<sup>2</sup>., Kedia G<sup>1</sup>., Breitmeier D<sup>3</sup>., Jonas U<sup>1</sup>., Tsokos M<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hannover Medical Institute, Department of Urology; <sup>2</sup>Hamburg-Eppendorf University, Institute of Forensic medicine; <sup>3</sup>Hannover Medical Institute, Institute of Forensic medicine

This article analyses three cases of death following a spontaneous rupture of the urinary bladder. One case is based on an extensive tamponade of the bladder eight days after a transurethral resection of the prostate gland. Two other cases of death by spontaneous rupture resulted from increased alcohol con-

sumption. The paper presents an overview of pathomorphological findings such as the typical intraperitoneal rupture localization at the posterior wall of the urinary bladder or bladder dome and the subsequent diagnosed causes of death. In addition predisposing (anamnestic) influencing factors such as chronic alcoholism are highlighted and their relevance for the clinical urologist and the forensic pathologist are discussed.

**Key words:** urinary bladder, spontaneous rupture, hematuria, transurethral resection of the prostate, TURP, tamponade, bleed to death, peritonitis.

#### РЕЗЮМЕ

#### СПОНТАННЫЕ РУПТУРЫ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ПРАКТИКЕ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ

Альбрехт К<sup>1</sup>., Шульц Ф<sup>2</sup>., Кедия Г<sup>1</sup>., Брайтмайер Д<sup>3</sup>., Ионас У<sup>1</sup>., Цокос М<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Медицинский институт Ганновера, отделение урологии, Германия; <sup>2</sup>Университет Гамбург-Эппендорф, институт судебной медицины, Германия; <sup>3</sup>Институт судебной медицины, Медицинский Институт Ганновера, Германия

В работе обсуждаются три случая летального исхода после спонтанной руптуры мочевого пузыря. В первом случае смерть наступила в результате обширной тампонады мочевого пузыря после трансуретральной резекции простаты на восьмой постоперационный день. В двух других случаях руптура мочевого пузыря была связана с повышенным потреблением алкоголя. Проанализированы патоморфологические признаки как типичные интраперитонеальные локализации поражения задней стенки или крыши мочевого пузыря, так и причины смерти. Кроме того, обсуждаются способствующие (анамнестические), влияющие факторы, такие как хронический алкоголизм.

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

Научная публикация

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИОКСИДАНТОВ (ВИТАМИНЫ А, С, Е, β-КАРОТИН) В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН

Мchedлидзе М.Г., Шиошвили Т.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, институт последипломного медицинского образования и непрерывного профессионального развития

Антиоксиданты нейтрализуют и обезвреживают действие свободных радикалов в организме, ввиду чего и

получили название “мусорщиков-scavengers” [8]. Свободные радикалы - реактивные соединения, которые

образуются в ходе окислительно-восстановительных процессов, происходящих в клетке. Наиболее распространенными представителями свободных радикалов являются супероксиданион ( $O_2^-$ ), окись азота (NO) и продукты перекисного окисления жирных кислот [10].

Быстрое и бесконтрольное накопление свободных радикалов в клетке может стать предпосылкой многих тяжелых заболеваний - сердечно-сосудистых (инсульт, инфаркт миокарда, атеросклероз), неврологических (болезнь Альцгеймера, Паркинсона), онкологических, урологических. Оксидационный стресс, вызванный свободными радикалами, влияет на течение различных физиологических процессов: старение, беременность, роды и период лактации [7,12].

Естественно, в клетке должен существовать механизм, обеспечивающий защиту клетки от вредного воздействия свободных радикалов. Эндогенная антиоксидантная система и является подобным механизмом (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, глутатионредуктаза и другие) [11]. Кроме эндогенных антиоксидантов, в борьбе с повышенной продукцией свободных радикалов, рекомендуется также прием экзогенных антиоксидантных препаратов. В настоящее время в большинстве случаев назначаются высокие дозы антиоксидантов, как с лечебной, так и превентивной целью. Считают, что мегадозы таких антиоксидантов, как витамины Е и С, каротиноиды, защищают организм от вышеуказанных хронических заболеваний [6,9,15].

К одной из таких болезней можно отнести доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ), которая развивается у 25% мужчин после 40-а лет, а выше 60-и лет проявляет себя такими клиническими формами, что в 30% случаев требует хирургического вмешательства. Кроме того, по сей день не до конца изучены этиология и патогенез ДГПЖ, что, в свою очередь, осложняет лечение и профилактику болезни.

Целью исследования явилось установление влияния антиоксидантов на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

**Материал и методы.** За период 2003-2006 гг. нами обследованы 111 мужчин. Основную группу обследуемых мужчин составил 71 пациент в возрасте от 65 до 81 года, которым клинически установлен диагноз ДГПЖ.

I контрольную группу составили 10 практически здоровых молодых мужчин в возрасте от 20 до 35 лет, II контрольную группу - 30 мужчин в возрасте от 60 до 80 лет, без клинических признаков ДГПЖ.

Диагноз ДГПЖ устанавливался с учетом анамнеза и международного индекса симптомов простаты (IPSS). Больным проводили исследование концентрации специфического антигена предстательной железы (ПЖ) в плазме крови (ПСА); ректальное обследование; эхоскопию с использованием аппарата Toshiba CorVision SSA 330A; обследовали почки, объем ПЖ, остаточную мочу и проводили урофлоуметрическое обследование.

Мужчинам разных возрастных групп исследовали концентрацию эндогенных антиоксидантов в плазме крови (витамины А, С, Е, бета-каротин) для установления их возможной роли в развитии ДГПЖ. Определение концентрации витамина С в плазме крови производилось методом титрации в модификации Пушкиной Н.Н. [15], а концентрации витаминов Е, А и бета-каротина - жидким хроматографом высокого давления (HPLC) согласно описанному в литературе методу [13,14].

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст больных основной группы составил  $70,2 \pm 6,2$  года, IPSS, в среднем -  $22,8 \pm 5,6$ , масса ПЖ -  $88,3 \pm 10,9 \text{ см}^3$ , ПСА -  $4,7 \pm 0,19 \text{ нг/мл}$  (таблица 1). Больным этой группы в плазме крови определяли концентрацию эндогенных антиоксидантов, которые составили: витамин Е -  $10,7 \pm 2,8 \text{ мкг/л}$ , витамин С -  $3,2 \pm 0,8 \text{ мкг/л}$ , витамин А -  $374,4 \pm 2,4 \text{ мкг/л}$ ,  $\beta$ -каротин -  $0,51 \pm 0,06 \text{ мкг/л}$  (таблица 1). В качестве сопутствующих заболеваний у них установлены: ишемическая болезнь сердца (ИБС) -22, гипертоническая болезнь -16, сахарный диабет -18, бронхиальная астма -17, хронический гастрит -2, холецистит -2, паховая грыжа -3.

Таблица 1. Результаты исследования IPSS, массы простаты и ПСА по группам

Группы	Возраст, (лет)	IPSS	Масса простаты, (гр.)	ПСА, (нг/мл)
основная n=71	$70,2 \pm 6,2$	$22,8 \pm 5,6$	$88,3 \pm 10,9$	$4,7 \pm 0,19$
I контрольная n=10	$28,6 \pm 4,5$	0	$23,3 \pm 4,4$	-
II контрольная n=30	$66,1 \pm 4,5$	$5,8 \pm 2,4$	$44,2 \pm 7,4$	$2,2 \pm 0,04$

Для определения нормальных концентраций эндогенных антиоксидантов в плазме крови обследовали 10 практически здоровых молодых мужчин, которые составили I контрольную группу. Необходимым критерием включения в эту группу было отсутствие клинических и лабораторных симптомов, характерных для инфекционных заболеваний мочеполовой системы. Единственной при-

чиной поступления этих мужчин в урологическую клинику был фимоз, по поводу чего всем пациентам произведено хирургическое лечение: циркумцизия под местной анестезией. Общие клинико-лабораторные данные указанных пациентов представлены в таблице 1. Средний возраст составил  $28,6 \pm 4,5$  лет, объем простаты -  $23,3 \pm 4,4 \text{ гр.}$ , IPSS практически равнялся нулю.

В I контрольной группе в плазме крови концентрация витамина Е составила  $16,1 \pm 0,3$  мкг/к; витамина С -  $4,9 \pm 0,6$  мкг/л, витамина А -  $567,9 \pm 57,4$  мкг/к, бета-каротина -  $0,86 \pm 0,08$  мкг/м (таблица 2), что соответствует данным, приведенным в литературе. Во II контрольной группе без клинических признаков ДГПЖ средний возраст составил  $66,1 \pm 0,61$  года, IPSS, в среднем -  $5,8 \pm 2,42$ , масса ПЖ -  $44,2 \pm 7,4$  см<sup>3</sup>, ПСА -  $2,2 \pm 0,04$  нг/мл. Они об-

ратились в клинику по поводу гидроцеле (18), острого эпидидимита (6) и парафимоза (6). В качестве сопутствующих заболеваний у них установлены: ИБС (18), гипертоническая болезнь (6), сахарный диабет (6), хронический холецистит (4). В плазме крови концентрации антиоксидантов составили: витамина Е -  $13,6 \pm 1,1$  мкг/л, витамина С -  $4,2 \pm 0,8$  мкг/л; витамина А -  $563,8 \pm 85,9$  мкг/л, β-каротина -  $0,86 \pm 0,08$  мкг/л (таблица 2).

Таблица 2. Концентрация антиоксидантов в плазме крови по группам

Группы	Вит. Е мкг/л	Вит. С мкг/л	Вит. А мкг/л	β-каротин мкг/л
основная n=71	$10,7 \pm 2,8$	$3,2 \pm 0,8$	$374,4 \pm 2,4$	$0,51 \pm 0,06$
I контрольная n=10	$16,1 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,6$	$567,9 \pm 57,4$	$0,86 \pm 0,08$
II контрольная n=30	$13,6 \pm 1,1$	$4,2 \pm 0,8$	$563,8 \pm 85,9$	$0,68 \pm 0,09$

Полученные в обеих контрольных группах данные эндогенных антиоксидантов (витамины Е, А, С, β-каротин) и массы ПЖ, были сопоставлены для выявления корреляции методом стандартного статистического регрессивного анализа.

рольной группы. Как видно из таблицы, количество эндогенных антиоксидантов в плазме крови с возрастом постепенно понижается (витамин С - 14,2%, витамин А - 0,75%, витамин Е - 15,1%, β-каротин - 20%). Согласно литературным данным, только витамин А остается в организме в нормальных концентрациях, в частности, находится в печени в виде палмитата, что и обуславливает, по-видимому, его нормальную концентрацию.

В таблице 3 показана взаимосвязь между уровнями витаминов-антиоксидантов в плазме крови мужчин конт-

Таблица 3. Сравнение результатов I и II контрольных групп

Витамины	Группы	Среднее значение	Соотношение данных контрольных групп
С	I контрольная	$4,9 \pm 0,6$	14%
	II контрольная	$4,2 \pm 0,8$	
А	I контрольная	$567,9 \pm 57,4$	0,75%
	II контрольная	$563,8 \pm 85,9$	
Е	I контрольная	$16,1 \pm 0,3$	15,1%
	II контрольная	$13,1 \pm 1,01$	
β-каротин	I контрольная	$0,86 \pm 0,08$	20%
	II контрольная	$0,68 \pm 0,09$	

$p < 0,05$

На следующем этапе сравнивались данные основной и II контрольной групп. Как видно из таблицы 4, при проявлении клинических симптомов ДГПЖ, концентрации

эндогенных антиоксидантов в плазме крови еще более понижаются: витамин С - на 23,17%, витамин А - на 33,59%, витамин Е - на 21,44%, β-каротин - на 25,74%.

Таблица 4. Сравнение результатов основной и второй контрольной групп

Витамины	Группы	Среднее значение	Соотношение данных контрольных групп
С	II контрольная	$4,2 \pm 0,8$	23,2%
	основная	$3,2 \pm 0,83$	
А	II контрольная	$563,8 \pm 85,9$	33,6%
	Основная	$374,4 \pm 72,4$	
Е	II контрольная	$13,6 \pm 1,01$	21,4%
	основная	$10,7 \pm 2,8$	
β-каротин	II контрольная	$0,68 \pm 0,09$	25,7%
	основная	$0,51 \pm 0,06$	

$p < 0,05$

На следующем этапе сравнивались данные основной и первой контрольной групп. Как видно из таблицы 5, концентрации эндогенных витаминов-антиоксидантов в плазме крови пожилых мужчин, имеющих признаки

ДГПЖ по сравнению с молодыми, практически здоровыми мужчинами снизились и составили: витамин С - 34,7%, витамин А - 34%, витамин Е - 33,5%, β-каротин - 40,7%, соответственно.

Таблица 5. Сравнение результатов основной и первой контрольной групп

Витамины	Группы	Среднее значение	Соотношение данных контрольных групп
С	I контрольная	4,9±0,7	34,7%
	основная	3,2±0,8	
А	I контрольная	567,9±57,5	34%
	основная	374,4±72,4	
Е	I контрольная	16,1±0,3	33,5%
	основная	10,7±2,8	
β-каротин	I контрольная	0,86±0,08	40,7%
	основная	0,51±0,06	

$p < 0,01$

Как видно из результатов нашего исследования, концентрация эндогенных витаминов-антиоксидантов, которые составляют основное звено антиоксидантной защиты с возрастом постепенно снижается, что особенно заметно при развитии ДГПЖ. Известно, что в патогенезе того или иного заболевания ведущую роль играют процессы, происходящие в клеточной среде и в клеточной мембране [2,3]. В генезе повреждения клеточной мембраны основное место занимает избыточное накопление свободных радикалов кислорода и продуктов перекисного окисления липидов. Такие ситуации возникают при гиповитаминозе, гипоксии, стрессовых ситуациях, в старости. В этих случаях добавление природных или искусственных антиоксидантов повышает способность организма противостоять продуктам перекисного окисления липидов [1,4].

Известно также, что каждая клетка организма, в частности, клетки ПЖ находятся под воздействием мультигормональных и других биологически активных факторов, которые воспринимаются специфическими рецепторами, расположенными в мембранах клетки. Подобное воздействие осуществляется посредством кровеносной системы (тестостерон, эстрогены, эндокринные полипептиды), паракринные сигналы идут из соседних органов (эпидермический фактор роста EGF, основной фактор роста фибробластов β-FGF и др.), интракринные факторы воздействуют на те же клетки, в которых они вырабатываются (трансформирующий фактор роста TGF-α, ингибитор трансформирующего фактора роста TGF-β и др.), нейрокринные факторы выделяются нервами (серотонин, норепинефрин, ацетилхолин). Действие всех этих факторов на клетки ПЖ происходит посредством биомембран. Нарушение функции биомембран, в свою очередь, приводит к нарушению роста и нормального метаболизма клеток ПЖ, что, в конечном итоге, может явиться одной из причин развития ДГПЖ.

Как показали результаты исследования, пожилым мужчинам рекомендуется периодический контроль за содержанием антиоксидантов (витаминов Е, А, С, β-каротин) в плазме крови. При обнаружении понижения их концентрации с целью профилактики следует при-

нимать пищу, богатую витаминами А, Е, С, β-каротином или витаминный комплекс для предотвращения развития ДГПЖ и других серьезных заболеваний. При появлении первых клинических признаков ДГПЖ, в консервативное лечение (адреноблокаторы, ингибиторы 5α-редуктазы, фитотерапевтические средства и др.) целесообразно включать и антиоксидантные витамины. Полагаем, что такая тактика повысит эффективность лечения. После оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ для более благоприятного течения реабилитационного периода также желательно проведение антиоксидантной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аристархова С.А., Храпова К.Г. К вопросу об ингибирующей активности токоферола // Материалы II симпозиума. – Киев: 1972. – С. 9.
2. Болдырев А.Б. Введение в биохимию мембран. – М.: 1986. – С. 112.
3. Бородин Е.А., Арчаков А.И., Лопухин Ю.М. Теоретическое обоснование использования ненасыщенных фосфолипидов для восстановления структуры и функции поврежденных биологических мембран // Вестник акад. мед. наук. – 1985. – №3 – С. 18-22.
4. Горбань И.В., Скрипин В.И., Тюрик В.А. Упорядочивающее и разупорядочивающее действие α-токоферола на липидный бислой // Биол. наука. – 1987. – №7. – С. 27-32.
5. Пушкина Н.Н. Биохимические методы исследования. – М.: 1963.
6. Block G. Nutrient sources of provitamin A carotenoids in the American diet // Am. J. Epidemiol. – 1994. – vol. 1. – N 139(3). – P. 290-3.
7. Cross C.E., Halliwell B., Borish E.T., Pryor W.A., Ames B.N., Saul R.L., McCord J.M., Harman D. Oxygen radicals and human disease // Ann Intern Med. – 1987. – N 107(4). – P. 526-45.
8. Diplock A.T. The Leon Golberg Memorial Lecture. Antioxidants and disease prevention // Food Chem. Toxicol. – 1996. – N 34(10). – P. 1013-20.
9. Frei B. Efficacy of dietary antioxidants to prevent oxidative damage and inhibit chronic disease // J. Nutr. – 2004. N 134(11). – P. 3196-3198.
10. Gutteridge J.M., Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2000. – N899. – P. 136-47.

11. Liochev S.I., Fridovich I. The mode of decomposition of Angeli's salt ( $\text{Na}_2\text{N}_2\text{O}_3$ ) and the effects thereon of oxygen, nitrite, superoxide dismutase, and glutathione // *Free Radic. Biol. Med.* – 2003. – vol. 1. – N 34(11). – P. 1399-404.
12. Mezzetti A., Lapenna D., Romano F., Costantini F., Pierdomenico S.D., De Cesare D., Cucurullo F., Riario-Sforza G., Zuliani G., Fellin R. Systemic oxidative stress and its relationship with age and illness. *Associazione Medica "Sabin" // J. Am. Geriatr. Soc.* – 1996. – N 44(7) – P. 823-7.
13. Rhys Williams A.T. Simultaneous determination of serum vitamin A and E by liquid chromatography with fluorescence detection // *Journal of Chromatography.* – 1985. - N341. – P. 198-201.
14. Sanz D.C., Santa-Cruz M.C. Simultaneous measurement of retinol and a-tocopherol in human serum by High-performance liquid chromatography with ultra violet detection // *Journal of Chromatography.* – 1986. - N380. – P. 140-201.
15. Stahl W., Sies H. Bioactivity and protective effects of natural carotenoids // *Biochim. Biophys Acta.* – 2005. – vol. 30. – N 1740(2). - P. 101-7.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF ANTIOXIDANTS ON THE DEVELOPMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Mchedlidze M., Shioshvili T.

*Tbilisi State Medical University, Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, Tbilisi, Georgia*

The main objectives of the study was the evaluation of concentration of endogenous antioxidants (Vitamins E, A, C and Beta-carotene) in the blood plasma of elderly men and to determine their roles in the development of benign prostatic hyperplasia.

There were carried out investigations in 110 men during 2003-2006 in the Urological Clinic of the Tbilisi State Medical Academy. 71 patient entered into the main group (65-81 years old), who were diagnosed for benign prostate hyperplasia. The control group included 30 men (60-80 years old) who did not suffer from the typical signs of benign prostatic hyperplasia. Besides, to evaluate normal levels of endogenous antioxidants (Vitamins E, A, C and Beta-carotene) concentration in the blood plasma additionally were studied young practically healthy 10 persons (20-35 years old), they compiled the second control group. Our study showed that endogenous antioxidants concentration reduces in the blood plasma with the age, this reduction becomes more obvious with the clinical detection of prostate benign hyperplasia. It is recommended for elderly patients to control periodically the endogenous antioxidants level (Vitamins A, C, E and Beta-carotene) in the blood plasma and in the case of changes to get food enriched with vitamins or combined vitamins preparations. This will be accomplice factor for the prophylactic of benign prostatic hyperplasia. This will be prophylactic activity during the conservative treatment process (by  $\alpha$ -adrenoceptor

blocking drugs, phytotherapy medicines, 5  $\alpha$ -reductase inhibitors and others). Inclusion of vitamins complexes which contains antioxidants is necessary. Prescription of antioxidants complex after the operative treatment will accelerate the healing process and reduce the rehabilitation period.

**Key words:** antioxidants, benign prostatic hyperplasia, vitamins.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИОКСИДАНТОВ (ВИТАМИНЫ А, С, Е, $\beta$ -КАРОТИН) В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН

Мchedlidze M.G., Шиошвили Т.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, институт последипломного медицинского образования и непрерывного профессионального развития*

Для изучения концентрации эндогенных антиоксидантов в плазме крови пожилых мужчин и определения их роли в развитии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в 2003-2006 гг. было проведено исследование 111-и мужчин. Основную группу составил 71 больной в возрасте 65-81 года с диагнозом ДГПЖ. Для определения нормальной концентрации эндогенных антиоксидантов в плазме крови нами изучены также 10 молодых практически здоровых мужчин в возрасте 20-35 лет, которые составили I контрольную группу. II контрольную группу составили 30 мужчин в возрасте 60-80 лет без клинических симптомов ДГПЖ. Полученные результаты были обработаны на персональном компьютере с помощью метода вариационной статистики. Как показали результаты исследования, пожилым мужчинам рекомендуется периодический контроль за содержанием антиоксидантов (витаминов E, A, C,  $\beta$ -каротин) в плазме крови. При обнаружении понижения их концентрации с целью профилактики следует принимать пищу, богатую витаминами A, E, C,  $\beta$ -каротином или витаминный комплекс для предотвращения развития ДГПЖ и других серьезных заболеваний. При появлении первых клинических признаков ДГПЖ, в консервативное лечение (адреноблокаторы, ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, фитотерапевтические средства и др.) целесообразно включать и антиоксидантные витамины. Полагаем, что такая тактика повысит эффективность лечения. После оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ для более благоприятного течения реабилитационного периода также желательно проведение антиоксидантной терапии.

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

## ESTIMATE THE PERITONEAL INSULIN ABSORPTION IN DIABETIC PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS

Pantsulaia T., Chokhoniidze I., Lomitashvili T.

*A1. Culukidze National Center of Urology; Tbilisi State Medical Academy,  
department of endocrinology; D. Tatishvili Medical Centre*

Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage renal disease. Among the different methods of dialytic therapy, the technique increasingly used to treat uremic diabetic patients has been continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) [4].

Several studies have demonstrated that the intraperitoneal administration of insulin can restore the glucose control to near normal values, better than those obtained with conventional therapy [5].

Good control of blood glucose obtains both with intensive conventional insulin therapy and with intraperitoneal insulin administration. Both methods of delivering insulin resulted in hyperinsulinemia, but subcutaneous insulin therapy led to significantly higher serum insulin levels. It is likely that rigorous glycaemic control achieved by subcutaneous intensive insulin administration needs greater plasma insulin concentration for adequate liver insulinisation [3]. With the intraperitoneal route insulin preferentially enters the hepatic portal venous circulation determining higher insulin levels as in the physiological endogenous glucose-stimulated insulin secretion, and decreases endogenous glucose production avoiding peripheral hyperinsulinemia [8]. This is especially important because the circulating insulin is directly correlated with the risk of arteriosclerosis [2].

Intraperitoneally administered insulin is absorbed more rapidly and evenly than subcutaneously administered insulin. It passes directly into the portal vein system. From the liver, it influences glucose and lipid metabolism [8].

In peritoneal dialysis with the addition of insulin to the dialysis fluid solution, insulin is absorbed continuously during the entire dwell time. Major fluctuations in blood glucose values occur after subcutaneous insulin administration, caused by different rates of degradation of insulin after leaving subcutaneous tissues, which depend on the depth and position of injection, physical exertion, and regional blood flow. These fluctuations can be minimized with intraperitoneal administration [8].

Diabetic patients with renal failure treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis seem ideal candidates for intraperitoneal insulin administration. Clinical results with this method of glucose control appear superior to subcutaneous

injections, although usually higher daily insulin doses are needed than those given by the subcutaneous route.

Peritoneal insulin absorption in an insulin-pump (nondialysis) setting is extremely poor, less than 7% being absorbed [1]. This suggests that exposure to a large peritoneal surface area is important for optimum absorption. By contrast, another report describes the opposite, namely that more insulin is absorbed when there is no fluid in the abdomen [6].

Transperitoneal insulin concentration gradient and absorptive surface area are major factors for determining insulin absorption. Small changes in the temperature of infused dialysate, theoretically, could increase insulin absorption across the peritoneum from increased peritoneal blood flow, although no supporting evidence for this exists. The strength of dialysate glucose has no effect on insulin absorption. Obese diabetics may have a very large amount of IP fat, which could interfere with absorption. In this respect, omental adipocytes have the ability to bind and degrade insulin. Advanced atherosclerosis in diabetic patients might impair splanchnic blood flow, and accordingly increase insulin absorption.

Factors affecting this insulin absorption are unclear, but membrane transport characteristics could be important.

During peritonitis, when membrane characteristics change to high transport status, peritoneal insulin requirements fall, suggesting that insulin peritoneal transport is related to membrane transport status.

Higher insulin requirements with the intraperitoneal delivery, compared to subcutaneous administration, during CAPD might be due to several factors: hepatic insulin degradation as in physiological circumstances; incomplete peritoneal absorption of insulin, which is concentration and time-dependent; possible intraperitoneal degradation of insulin by insulinase enzymes; degradation within omental adipocytes; and adsorption of insulin to the surface of fluid containers and connecting tubes.

**Materials and methods.** We have studied 10 diabetic (3 female, 7 male) patients on peritoneal dialysis (CAPD) registered in A1. Culukidze National Centre of Urology. Their mean age was 42,8±14,0; duration of diabetes 13-34 years

(mean  $21,5 \pm 1,85$  years); 24-hour insulin requirements was 14-56U (mean  $34,9 \pm 5,9$ U); and mean HbA1c was  $7,44 \pm 0,5\%$ . No patient had had peritonitis in the previous 2 month and had no temperature.

Peritoneal membrane solute transport in peritoneal dialysis (PD) patients is assessed by the peritoneal equilibration test (PET), which measures the ratio of creatinine in the dialysate to plasma after a standardized 4-h dwell (D/Pc). Patients then are classified as high (H), high-average (HA), low-average (LA), or low (L) transporters on the basis of this result [8]. In our study we have patients with H, HA and LA membrane transport status. The patient's dose of Actrapid was injected into plastic bags. Dialysate insulin was analyzed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (DakoCytomation, Denmark) before and after test.

**Results and their discussion.** Variation in peritoneal insulin absorption was observed (mean of  $90,34\% \pm 6,65\%$ ). There was relationship between transport status and percent peritoneal insulin absorption (LA- $95,8\% \pm 1,3\%$ ; H- $99,7\%$ ;  $p=0,011$ ). Positive correlation we also have given between insulin absorbed and insulin dose. Absorption was low in those patients which had small amount of dialysate insulin (insulin dose  $\downarrow -93,6\% \pm 0,1\%$ ; insulin dose  $\uparrow -99,2\% \pm 0,6\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Our results have shown that insulin absorption was high in those patients whose blood glucose was low ( $glu < 125\text{mg/dl}$  -  $99,1\% \pm 0,1\%$ ;  $glu > 125\text{mg/dl}$  -  $97,7\% \pm 0,8\%$ ;  $p=0,025$ ). As it turned out, in insulin absorption important role plays infused volume of dialysate. Insulin absorption was high, when infused volume was less (volume  $\downarrow -99,0\% \pm 0,6\%$ ; volume  $\uparrow -95,8\% \pm 1,2\%$ ;  $p=0,043$ ). In spite of, these difference aren't great, the practical value they already have.

We could not find correlation of insulin absorbed with obese and with dislipidemia. There was no difference between insulin absorption in patients with normal and high BMI (body mass index), but this data is statistically unreliable ( $p=0,77$ ). We have receive same results with dislipidemia ( $p=0,59$ ).

Because, the factors controlling insulin peritoneal absorption are poorly understood, our aim was to find these factors, and provide for treatment of diabetics on peritoneal dialysis.

In summary, peritoneal insulin absorption, as it was expected, is related with membrane transport status. It is also associated with dose, blood glucose level and infused volume of dialysate. These facts is very important for diabetic patients, who are on peritoneal dialysis, for good control of blood glucose level.

## REFERENCES

1. Fine A., Parry D., Ariano R., Dent W. Marked variation in peritoneal insulin absorption in peritoneal dialysis // *Peritoneal*

*Dialysis International*. - 2000. - vol. 20. - P. 652-655.

2. Eduard Quellhorst. Advisability of Switching of IP Insulin in to CAPD // *Semin dial*. - 2002. - vol 15. - Issue 5. - P. 376-376.

3. Nevalainen P., Lahtela J.T., Mustonen J., Pasternack A. Subcutaneous and intraperitoneal insulin therapy in diabetic patients on CAPD // *Perit Dial Int*. - 1996. - N 16 (Suppl 1). - P. 288-291.

4. Scarpioni L., Balocchi S., Castelli A., Scarpioni R. Insulin therapy in uremic diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis; comparison of intraperitoneal and subcutaneous administration // *Peritoneal dialysis international*. - 1994. - vol.14. - P. 127-131.

5. Scarpioni L., Balocchi S., Castelli A., Cecchetti M., Fontana F. Insulin therapy in diabetic patients on CAPD. - *Peritoneal dialysis*. - Milano:Wichtig: 1988. - P. 119-24.

6. Scavini M., Pincelli A., Petrella G., Galimberti G., Zager P.G., Tori M. et al. Intraperitoneal insulin absorption after long-term intraperitoneal insulin therapy // *Diabetes Care*. - 1995. - N18. - P. 56-9.

7. Brimble K.S. Walker M., Margetts P.J., Kundhal K.K., Rabbat C.G. Meta-Analysis: Peritoneal Membrane Transport, Mortality, and Technique Failure in Peritoneal Dialysis // *J Am Soc Nephrol*. - 2006. - N17. - P. 2591-2598.

8. Quellhorst E. Insulin therapy during peritoneal dialysis: Pros and Cons of Various Forms of Administration // *J Am Soc Nephrol*. - 2002. - N13. - P. 92-S96.

## SUMMARY

### ESTIMATE THE INSULIN ABSORPTION IN DIABETIC PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS

Pantsulaia T., Chokhnelidze I., Lomitashvili T.

*Al. Culukidze National Center of Urology; Tbilisi State Medical Academy, department of endocrinology; D. Tatishvili Medical Centre*

Good control of blood glucose obtains both with subcutaneous and with intraperitoneal insulin administration.

Intraperitoneally administered insulin is absorbed more rapidly and evenly than subcutaneously administered insulin. It passes directly into the portal vein system. But insulin requirement in peritoneal insulin administration is higher than in subcutaneous.

Factors affecting this insulin absorption are unclear, and our aim was to find the relationship of insulin absorption with the parameters, which theoretically might be play role in insulin absorption process.

10 diabetic patients on peritoneal dialysis were studied. Transport status was determined by a standard 4-hour peritoneal equilibration test (PET). Dialysate insulin was analyzed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

As it was expected, intraperitoneal insulin absorption is related with membrane transport status, glycemia, infusion volume of dialysate and insulin dose. According to our results obese and dislipidemia are not important factors in insulin absorption process.

**Key words:** peritoneal dialysis, membrane transport status, insulin absorption.



## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА АБСОРБЦИИ ИНСУЛИНА У ДИАБЕТИКОВ, НАХОЯЩИХСЯ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

Панцулаиа Т.И., Чохонелидзе И.Т., Ломиташвили Т.В.

*Национальный центр урологии им. Ал. Цулукидзе; Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра эндокринологии; Медицинский центр Д. Татишвили*

Качественный контроль гликемии у диабетиков достигается как подкожным, так и интраперитонеальным введением инсулина. Интраперитонеальное введение инсулина имеет высокий физиологический эффект, попадает в кровь че-

рез порталную венозную систему, однако потребность в инсулине при этом повышается. Факторы, принимающие участие в процессе абсорбции инсулина, до конца не установлены. Целью исследования явилось определение факторов, которые участвуют в абсорбции инсулина через брюшину.

Полученные данные указывают, что в процессе абсорбции инсулина значимую роль играют тип транспорта брюшины, доза инсулина, гликемия и количество диализата. По нашим данным, ожирение и дислипидемия особой роли в абсорбции инсулина не выполняют.

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

*Научная публикация*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДИФFUЗНОЙ МАСТОПАТИИ У ЖЕНЩИН

Мардалеишвили К.Г., Немсадзе Г.Г., Мегревели Д.С., Роинишвили Т.Л.

*Национальный центр онкологии им. проф. А.Г. Гвамичава;  
Эндокринно-метаболический центр им. В. Ивериели*

Мастопатия, как самостоятельное заболевание, впервые описана еще в начале XX века. При этом установлено, что в популяции женщин данная патология диагностируется в 30-40% случаев, с пиком заболеваемости в 40-45-летнем возрасте [3]. Однако лишь за последние два десятилетия, опираясь на клинические наблюдения, пришли к заключению, что на фоне мастопатии, при ее некоторых формах, может развиваться рак молочной железы (РМЖ) [2].

Клиническими наблюдениями установлено, что риск возникновения РМЖ у женщин в возрасте свыше 45-и лет повышается в 2,6 раза в случае наличия мастопатии с гиперплазией молочных протоков и кистами и в 6 раз – при атипичных изменениях [7]. Данные клинико-лабораторных и экспериментальных исследований свидетельствуют о полигормональном воздействии на морфофункциональное состояние паренхимы и стромы молочной железы (МЖ), что затрудняет полную характеристику этиопатогенеза процессов, протекающих в железе. Несмотря на это, установлено, что одним из основных гормональных промоторов мастопатии является дисбаланс эстрогенов и прогестерона, особенно – дефицит последнего [1,2]. Имеются также сведения об участии в упомянутых процессах андрогенов, инсулина, пролактина и тиреоидных гормонов [2,8].

Разноречивы литературные сведения о роли функционального статуса щитовидной железы (ЩЖ) в развитии масто-

патии. По данным одних авторов, наличие гиподисфункции ЩЖ в 3,8 раза повышает риск развития мастопатии [1]. Другие авторы отмечают усиление активности ЩЖ при доброкачественных заболеваниях молочных желез [6] и гиподисфункции ЩЖ при злокачественных заболеваниях груди [2,4,5]. По данным некоторых исследователей, у 28% больных мастопатией в щитовидной железе выявляются диффузные и диффузно-узловые поражения, а у 24% - узловые образования, что еще раз наглядно свидетельствует о наличии взаимосвязи между поражением щитовидной железы и мастопатией [1,2]. Однако, механизмы взаимосвязи между диффузной мастопатией и функциональным состоянием ЩЖ по сей день практически не изучены.

Целью данного исследования явилось определение внутренней взаимосвязи между функциональным состоянием щитовидной железы и частотой возникновения диффузной мастопатии.

**Материал и методы.** Для решения этой задачи нами обследованы 90 женщин в возрасте 23-40, 40-50 и выше 50-и лет, у которых в сыворотке крови определяли уровень свободного тироксина (FT4), тиреостимулирующего гормона (TSH), титры антител к тиреопероксидазе, микросомальным фракциям тиреоцитов и тиреоглобулину с использованием лабораторных иммуноферментных методов. Применялись пальпаторное и ультразвуковое (УЗИ) исследования щитовидной и мо-

лочных желез, а при необходимости, морфологическое исследование узловых образований молочных желез. Данные опроса пациенток: длительность заболевания щитовидной железой и проводившееся лечение, наличие наследственной отягощенности заболеваниями ЩЖ и МЖ, возраст наступления менархе, наличие менопаузы, количество родов, продолжительность грудного кормления, количество аборт, жалобы на молочные железы (боль, набухание) в связи с менструальным циклом - вносились в специальную анкету.

Полученные результаты обрабатывались с применением современных математико-статистических методов с использованием программы SPSS v. 11 (выбранный уровень достоверности  $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Для более объективного представления полученных результатов все пациентки (90 женщин) были разделены на две группы: I группу составили 47 женщин, у которых по результатам клинико-инструментального исследования была выявлена патология щитовидной железы; II группу составили 43 женщины, у которых явных признаков заболеваний ЩЖ не установлено.

Коротко охарактеризуем данные о состоянии ЩЖ у женщин I группы (с наличием тиреопатии): объем ЩЖ менее  $12 \text{ см}^3$  выявлен у 5-и (10,6%) женщин, в интервале  $12-18 \text{ см}^3$  – у 22-х (46,8%), свыше  $18 \text{ см}^3$  – у 19-и (40,4%) женщин I группы. Одной больной была выполнена тиреоидэктомия. У 43-х (95,6%) женщин наследственной отягощенности болезнями ЩЖ не выявлено. Согласно данным анамнеза, жалобы, типичные для тиреопатии, отмечались у 26-и (56,5%) женщин в течение периода времени менее 1 года, более 1 года – у 20-и (43,5%). Большинство – 30 (63,8%) больных получали специфическое медикаментозное лечение, 17 (36,1%) пациенток ранее не лечились; в ЩЖ посредством УЗИ выявлено превалирование диффузных поражений (в 32-х (69,6%) случаях) на фоне пониженной (43,5%) или слабо пониженной (32,6%) структурной эхогенности. Тиреоидит выявлен в 28-и (71,8%) случаях. В сыворотке крови в 26-и (55,3%) случаях выявлен повышенный уровень гормона TSH (свыше 4 мкМЕ/мл) и лишь в 13-и (27,7%) – нормальный (0,4–4 мкМЕ/мл). Что касается уровня гормона FT4, у 32-х (68,1%) больных отмечались нормальные показатели (в интервале 0,8–2 нг/дл), у 10-и (21,3%) – повышенные ( $> 2$  нг/дл) и у 5-и (10,6%) – пониженные ( $< 0,8$  нг/дл). Повышенные уровни тиреоидных антител не выявлены у 20-и (44,4%) пациенток. Примерно одинаковое количество антител отмечено к тиреопероксидазе (20%), микросомной фракции тиреоидитов (17,8%) и тиреоглобулину (17,8%).

Таким образом, исходя из вышеприведенных данных, среди пациенток I группы выявлены: клинический гипотиреоз – в 8-и (17%) случаях, субклинический гипо-

тиреоз – в 19-и (40,4%); клинический гипертиреоз – в 5-и (10,6%); субклинический гипертиреоз – в 3-х (6,4%); эутиреоидное состояние – в 12-и (25,5%) случаях. Следует отметить, что у женщин, больных диффузной мастопатией, в большинстве случаев выявляются повышенные уровни гормона TSH в сыворотке крови при наличии нормального уровня FT4 (диаграмма).

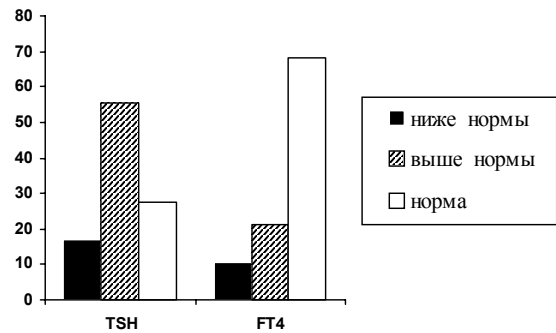


Диаграмма. Уровни гормонов TSH и FT4 в сыворотке крови у больных мастопатией

Сравнение анкетных данных пациенток с патологией ЩЖ (I группа) и без нее (II группа) выявило, что возраст первой менструации в обеих группах составил 11 лет и выше, регулярный менструальный цикл отмечался в 26-и (66,7%) и 22-х (71%) случаях в I и II группах, соответственно; жалобы на нарушение менструального цикла в течение периода свыше 1 года предъявляли 10 (23,1%) женщин I и 11 (25,8%) II групп; менопауза выявлена у 7-и (17%) женщин I и 14-и (32,6%) II групп; число рожающих в I группе составило 84,8% (возраст первых родов 25 лет и менее – в 77,5% случаев) и среднее число родов равно двум; во II группе эти параметры таковы: 62,8%, 65,5% и 1, соответственно; одинаков характер грудного кормления у женщин двух групп – период кормления грудью, в основном, длился менее 6-и месяцев; количество аборт было, в среднем, одинаково в каждой группе, в предменструальном периоде жалобы на набухание и боли молочной железы отмечены у 34-х (75,6%) пациенток I группы, в том числе у 9-и (20%) жалобы длились и в постменструальном периоде, во II группе эти параметры составили, соответственно, 25 (53,8%) и 2 (5,1%). Такое различие в жалобах после окончания менструального цикла свидетельствует об отрицательном влиянии патологических процессов, протекающих в ЩЖ, на нормальное течение менструального цикла; беловатые серозные выделения из груди в небольшом количестве отмечались у 7-и (17%) больных I и 2-х (4,8%) – II групп.

В результате исследования в I группе наличие диффузной мастопатии выявлено у 33-х (70,2%) женщин и только у 15-и (35,%) женщин II группы. Дилатация молочных протоков выявлена у 7-и (14%) пациенток I и 2-х (4%) – II групп. Как известно, дилатация молочных протоков является косвенным признаком повышения уров-

ня пролактина. Исходя из вышеизложенного и учитывая данные нашего исследования, гиперпролактинемия, наряду с патологией ЩЖ, является дополнительным фактором развития патологического процесса в груди.

У пациенток I группы с мастопатией в 5-и (11,1%) случаях выявлена гиперплазия подмышечных лимфоузлов. Во II группе у женщин с мастопатией ни в одном случае гиперплазии лимфоузлов не выявлено.

Статистическая обработка и анализ результатов нашего исследования выявили достоверную корреляцию между диффузной мастопатией и объемом, экзогенностью ЩЖ, уровнями гормонов TSH в сыворотке крови и FT4, функцией щитовидной железы, наличием тиреоидных антител.

Полученные данные позволяют заключить, что на фоне гипопункции щитовидной железы при повышенном уровне гормона TSH в крови, повышается риск развития диффузной мастопатии, что является прямым показанием для детального обследования МЖ при расстройствах функционирования щитовидной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М. Основные принципы лечения диффузных доброкачественных патологических изменений молочных желез // Маммология. - 1996. - N4.
2. Огнерубов Н.А. Мастопатия. Возможности консервативной терапии. - 2001. - С. 17-98.
3. Сметник В.П. Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - 1999. - С. 557- 560.
4. Angeli A., Dogliotti L., Arginouti T. Thyroid hormones levels in human breast cyst fluid // Acta Endocr. - 1989. - vol. 107. - P. 96-101.
5. Limanova Z., Barkmanova J., Friedmanova L. Frequent incidence of thyropathis in women with breast carcinoma // Ann Med. - 1998. - N 44(2). - P. 76-82.
6. Smytt P.P. The thyroid and breast cancer: a significant association // Ann Med. - 1997. - N 29(3). - P. 189-91.
7. Turken O., Narln Y. at all. Breast cancer in association with thyroid disorders // Breast Cancer Res. - 2003. - N5(5). - P. 87-93.
8. Vorher H. Fibrocistic breast disease. Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture and management // Amer.J. Obstet. Gynaec. - 1986. - vol. 154. - N1. - P. 107-112.

## SUMMARY

### ABOUT CORRELATION OF DYSFUNCTION OF THE THYROID GLAND WITH FIBROCYSTIC DISEASES IN WOMEN

**Mardaleishvili K., Nemsadze G., Metreveli D., Roinishvili T.**

*A. Gvamichava National Centre of Oncology; V. Iverieli Center of Endocrinology-Metabolic -Dietology, Tbilisi, Georgia*

The reference data contain a lot of information on the interrelation between destroying of a thyroid gland and fibrocystic diseases. However contradictions in these data proves that this issue is not solved completely.

The aim of the given study was the investigation of interrelations between frequency of occurrence of pathology of a functional condition of the thyroid gland and the frequency of occurrence of fibrocystic diseases.

90 women aged 23-50 were investigated. Concentration of thyroxin (FT4), thyrotrophic hormone (TSH), titers of antibodies to thyreoperoxidase, microsomal fraction of thyreocytes and thyreoglobulin were measured by ELISA. Palpation and ultrasonic investigations of thyroid and mammary glands were used, morphology of central formations of mammary glands according to indications was also carried out. A special questionnaire was completed for each patient.

Our investigations showed that along with the declining of function of thyroid gland and the increased level of TSH in the blood, the risk of development of fibrocystic diseases is increased twice.

**Key words:** thyroid gland, fibrocystic daises, mammary glands.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДИФФУЗНОЙ МАСТОПАТИИ У ЖЕНЩИН

**Мардалеишвили К.Г., Немсадзе Г.Г., Метревели Д.С., Роинишвили Т.Л.**

*Национальный центр онкологии им. проф. А.Г. Гвамичава; Эндокринно-метаболический центр им. В. Иверели, Тбилиси*

В литературе имеется множество данных о наличии взаимосвязи между поражением щитовидной железы и мастопатией. Однако, разноречивость сведений свидетельствует о том, что этот вопрос еще не до конца изучен.

Целью данного исследования явилось определение внутренней взаимосвязи между функциональным состоянием щитовидной железы и частотой возникновения диффузной мастопатии.

Для решения указанной проблемы нами обследованы 90 женщин в возрасте 23-40, 40-50 и свыше 50-и лет, у которых в сыворотке крови определялись уровни свободного тироксина (FT4), тиреостимулирующего гормона (TSH), титры антител к тиреопероксидазе, микросомальным фракциям тиреоцитов и тиреоглобулину с использованием лабораторных иммуноферментных методов. Применялись пальпаторное и ультразвуковое исследования щитовидной и молочных желез (МЖ). Составлена анкета, в которую вносились данные опроса пациенток. Полученные результаты обрабатывались с применением современных математико-статистических методов с использованием программы SPSS v. 11 (выбранный уровень достоверности  $p < 0,05$ ).

Полученные данные позволяют заключить, что на фоне гипопункции щитовидной железы при повышенном уровне гормона TSH в крови, повышается риск развития диффузной мастопатии, что является прямым показанием для детального обследования МЖ при расстройствах функционирования щитовидной железы.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.О. Кучава*

## УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Арустамян К.К., Джинянян К.О., Айрапетян М.Г.

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ереван, Республика Армения

В связи с широкой распространенностью урогенитального хламидиоза (УГХ) во всем мире вопрос адекватной диагностики этого заболевания приобретает важное значение [7]. Отсутствие патогномичных симптомов, мало- или асимптомное течение УГХ определяют особую значимость лабораторной диагностики в установлении диагноза [1,2]. Сложность лабораторной диагностики хламидийной инфекции (ХИ) не вызывает сомнений. На сегодняшний день ни один из существующих методов диагностики ХИ не позволяет со 100% достоверностью диагностировать наличие *Chlamydia trachomatis* даже при использовании таких высокочувствительных методов, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), ЛЦР и культуральный метод [1,2,5].

Целью данного исследования явилась оптимизация лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста.

Для выполнения поставленной цели нами были проведены: уточнение влияния сбора материала из различных локализаций (шейка матки, уретра) на частоту выявления ХИ; оценка оптимального времени анализа на ХИ в зависимости от фазы менструального цикла; разработка методов выявления ХИ при ее хронических формах с поражением репродуктивной функции, а также при подозрении на персистентную форму УГХ.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 133 женщины с УГХ, страдающие бесплодием. Для диагностики УГХ нами использовался метод ПЦР. Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 18 до 49 лет, составляя, в среднем,  $26,9 \pm 0,3$  года. Большинство женщин – 61,3% проживали в городе. Основная часть женщин (66,6%) принадлежала к возрастной группе 20-30 лет. Возраст менархе колебался в пределах от 9 до 17 лет, составляя, в среднем,  $13,6 \pm 0,1$  лет. Начало половой жизни колебалось в пределах от 15 до 43 лет, составляя, в среднем,  $21,7 \pm 0,3$  лет. По данным анамнеза

у большинства обследованных (48,1%) отмечались перенесенные в прошлом воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОТ), которые носили хронический характер в 29,4% случаев, по поводу чего пациенткам неоднократно проводилось лечение. Наиболее часто в анамнезе женщин отмечались перенесенный кандидоз – 11,9%, хламидиоз – 9,6% и одинаково часто трихомониаз и бактериальный вагиноз – 5,5%. На момент обследования кольпиты были выявлены у 53-х (40,8%) пациенток, цервициты и эрозии шейки матки у 61-ой (46,9%), ВЗОТ - у 59-и (45,4%).

Известно, что хламидии имеют тропизм к цилиндрическому эпителию и входными воротами у женщин является не только шейка матки, но и уретра. Учитывая данный факт, мы решили выяснить влияние сбора материала из уретры на частоту выявления ХИ. С этой целью методом сплошного одномоментного исследования были обследованы 50 женщин. Материал для анализа на ХИ забирался одновременно из уретры и шейки матки по общепринятой методике.

С целью выявления возбудителя ХИ в шейке матки нами применено воздействие низкочастотным переменным магнитным полем (ПеМП) у 40-а пациенток с использованием аппарата “Полюс-1” (Россия). После проведения 4-5 процедур *Chlamydia trachomatis* в цервикальных мазках дополнительно была выявлена еще у 10 пациенток, т.е. применение низкочастотной магнитотерапии повышает выявляемость ХИ на 25%.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных результатов показал, что *Chlamydia trachomatis* была выявлена у 22-х (44%) женщин, при этом только в материале из шейки матки - у 17-и (77,3%), одновременно в материале из шейки матки и уретры - у 2-х (9,1%) пациенток. Положительные результаты на наличие *Chlamydia trachomatis* только из уретры были получены у 3-х (13,6%) (таблица 1).

Таблица 1. Показатели ХИ в зависимости от места сбора материала на анализ

Место забора материала	Положительный результат	
	абс.	%
шейка матки	17	77,3
шейка матки и уретра	2	9,1
уретра	3	13,6
Всего	22	100

Полученные результаты свидетельствуют, что анализ материала из уретры, наряду с материалом из шейки матки, повышает вероятность выявления *Chlamydia trachomatis* на 13,6%.

Установлено, что цервикальная слизь обладает барьерной функцией. С другой стороны - физико-химические свойства цервикальной слизи в течение менструального цикла меняются, что обусловлено влиянием гормонов. В настоящее время многочисленными экспериментальными исследованиями показана связь между половыми гормонами и ростом *Chlamydia trachomatis*: в экспериментальных работах Kaushic C и соавт. [6] показано, что под влиянием прогестерона во влагалищном секрете выявляется большее количество *Chlamydia trachomatis*, в этих случаях *Chlamydia trachomatis*,

в основном, локализуется в эпителиальных клетках матки, шейки и влагалища; под влиянием прогестерона повышается восприимчивость к хламидийной инфекции.

С учетом вышеизложенного нами изучена частота выявления ХИ в цервикальных мазках у женщин в разные фазы менструального цикла.

Методом сплошного одномоментного исследования обследованы 65 женщин. Анализ на ХИ у них проведен в первую и во вторую фазы менструального цикла. В первой фазе менструального цикла положительный результат получен у 16-и (24,6%) обследованных. Анализ данных полученных во второй фазе менструального цикла выявил *Chlamydia trachomatis* у 26-и (40%) женщин (таблица 2).

Таблица 2. Результаты выявления ХИ в зависимости от фазы менструального цикла

Фаза менструального цикла	Положительный результат.	
	абс.	%
I	16	24,6
II	26	40

$p > 0,05$

Вышеприведенные данные указывают, что забор материала для анализа во второй фазе менструального цикла позволил выявить дополнительные случаи УГХ, повышая вероятность выявления ХИ на 15,4%. Разница в выявлении ХИ в разные фазы менструального цикла статистически достоверна.

Особого внимания заслуживает вопрос диагностики УГХ при хроническом течении заболевания. Известно, что нелеченная ХИ приводит к возникновению ВЗОТ, поражению маточных труб, бесплодию, внематочной беременности [1,2,4,5]. Большая часть инфекций верхних отделов полового тракта (сальпингиты, эндометриты и т.д.), вызванных *Chlamydia trachomatis*, протекает бессимптомно и имеет лишь незначительные субсимптомные проявления. Следовательно, клиническая диагностика УГХ имеет очень низкую чувствительность.

С другой стороны, при длительно протекающих процессах хламидийной этиологии возбудитель локализуется в эндометрии, маточных трубах, яичниках, т.е. в верхних отделах полового тракта. Вместе с тем, именно при хронических формах УГХ с поражением репродуктивной функции, данные анализа цервикальных мазков бывают отрицательными, тогда как возбудитель локализован в верхних отделах полового тракта, которые недоступны для получения материала на анализ. Фактически, при наличии *Chlamydia trachomatis* в верхних отделах полового тракта, данные анализов из шейки матки, интерпретированные нами как отрицательные, у определенной части пациентов на самом деле могут

быть ложноотрицательными. Возможность забора материала из верхних отделов полового тракта имеется только при проведении определенных процедур (лапароскопия, гистероскопия, выскабливание полости матки и т.д.). Однако не у всех пациенток имеются показания к проведению вышеуказанных процедур. С другой стороны, такие диагностические процедуры выполняются не во всех лечебных учреждениях.

Для выявления *Chlamydia trachomatis* у пациенток с хронической формой УГХ с поражением репродуктивной функции и/или при подозрении на персистентную форму ХИ мы применяли ПемП.

В случае хронической УГХ в системе репродукции наблюдаются значительно выраженные деструкция ткани в виде фиброзных изменений, спаечного процесса, нарушения кровообращения в органах подверженных фиброзу перерождению [4]. Вместе с тем, при персистентной форме УГХ развитие *Chlamydia trachomatis* прекращается на этапе формирования промежуточных телец, которые метаболически не активны, однако способны, в определенных условиях перейти в активную метаболическую форму. Под влиянием переменных магнитных полей, способных модулировать метаболическую и ферментативную активность клеток и тканей организма [3], происходит активация метаболических процессов в клетках пораженных тканей, переход в активную метаболическую форму при персистирующей инфекции, что и позволяет выявить возбудитель в очаге, доступном для диагностики локализации - в шейке матки.

При первичном исследовании *Chlamydia trachomatis* в цервикальных мазках была выявлена у 20-50% обследованных. После проведения 4-5-и процедур *Chlamydia trachomatis* в цервикальных мазках дополнительно была выявлена у 10-и пациенток, т.е. применение низкочастотной магнитотерапии повышает выявляемость ХИ на 25%.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что одновременное проведение анализа материала из уретры и шейки матки повышает вероятность выявления *Chlamydia trachomatis* на 13,6%.

Анализ на ХИ, проведенный во второй фазе менструального цикла, повышает вероятность выявления *Chlamydia trachomatis* на 15,4%.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать проведение исследования на ХИ у женщин репродуктивного возраста во второй фазе менструального цикла с одновременным забором материала из шейки матки и уретры. При подозрении на персистентную форму ХИ и/или при хроническом течении УГХ с поражением репродуктивной функции считаем целесообразным воздействие ПеМП, а затем исследование на ХИ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В. с соавт. Хламидийные инфекции. - СПб: ООО "ФОЛИАНТ". - 2003. - 400 с.
2. Пухнер А.Ф., Козлова В.И. Хламидийные урогенитальные и экстрагенитальные заболевания. - М.: "Триада-Х". - 2004. - 128 с.
3. Ушаков А.А. Руководство по практической физиотерапии. - М.: ТОО "АНМИ". - 1996. - 272 с.
4. Cohen C.R., Brunham R.C. Pathogenesis of Chlamydia induced pelvic inflammatory disease // Sex. Transm. Infect. - 1999. - N 75(1). - P. 21-24.
5. Holmes K.K., Sparling P., Mardh P-A. et al. Sexually transmitted diseases. - 3rd ed. - 1999.
6. Kaushic C., Zhou F., Murdin AD., Wira S.R. Effect of estradiol and progesterone on susceptibility and early immune responses to Chlamydia trachomatis infection in the female reproductive tract // Infect. Immun. - 2000. - N 68(7). - P. 4207-4216.
7. WHO. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. - Geneva. - Switzerland. - 2001. - 50 p.

#### SUMMARY

#### OPTIMIZATION OF UROGENITAL CHLAMYDIOSIS DIAGNOSIS IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN

Arustamyan K., Jinanyan K., Ajrapetyan M.

Research Center of Maternal and Child Health Protection, Yerevan, Republic of Armenia

The aim of the study is to optimize laboratory diagnosis of urogenital chlamydiosis (UGH) in reproductive age women.

133 women 18-49 years old have been investigated. Colpitis were diagnosed in 43-40, 8% of patients, cervicitis and cervical

pathology in 61-46,9%, PID in 59-45,4%. For diagnosis of UGH we use polymerase chain reaction (PCR) method.

Results of investigation show, that analysis of urethral specimens together with cervical specimens increase the detection of *Chlamydia trachomatis* in 13,6%; performance of analysis in second phase of menstrual cycle increase the detection of *Chlamydia trachomatis* in 15,4%; use of magnitotherapy increase detection of *Chlamydia trachomatis* in 25%.

We use magnitotherapy in cases of chronic UGC with reproductive function failure and /or suspicion of persistent form of UGH.

For improvement of diagnosis of UGH in reproductive age women we recommend performing analysis taking specimens from urethra and cervix in second phase of menstrual cycle. In case of chronic UGH and /or suspicion of persistent form of UGH we recommend use of magnitotherapy and then analysis for chlamydial infection.

**Key words:** chlamydiosis, reproductive age, women, laboratory diagnosis.

#### РЕЗЮМЕ

#### УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Арустамян К.К., Джинянян К.О., Айрапетян М.Г.

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ереван, Республика Армения

Целью данного исследования явилась оптимизация лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза (УГХ) у женщин репродуктивного возраста. Для выполнения поставленной цели обследованы 133 женщины в возрасте 18-49 лет с УГХ и бесплодием. На момент обследования кольпиты были выявлены у 53-х (40,8%) пациенток, цервициты и эрозии шейки матки - у 61-ой (46,9%), воспалительные заболевания органов таза - у 59-и (45,4%).

Для диагностики УГХ нами использован метод полимеразной цепной реакции. Полученные результаты показали, что одновременный анализ материала из уретры и шейки матки повышает вероятность выявления *Chlamydia trachomatis* на 13,6%. Анализ, проведенный во второй фазе менструального цикла, также повышает вероятность выявления *Chlamydia trachomatis* на 15,4%. Применение низкочастотной магнитотерапии - на 25%.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать проведение исследования на хламидийную инфекцию (ХИ) у женщин репродуктивного возраста во второй фазе менструального цикла с одновременным взятием материал из шейки матки и уретры. При подозрении на персистентную форму ХИ и/или при хроническом течении УГХ с поражением репродуктивной функции рекомендуется воздействие низкочастотным магнитным полем, с последующим проведением анализа на ХИ.

Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. П.Я. Кинтряя

## ВЛИЯНИЕ СОЕВОЙ ФЛАВОНОИДНОЙ ДОБАВКИ НА СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Чаава Х.М.<sup>1</sup>, Капетивадзе В.И.<sup>1</sup>, Табукашвили Р.И.<sup>1</sup>, Григорашвили Г.З.<sup>3</sup>, Капетивадзе И.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №4;

<sup>2</sup>кафедра внутренней медицины №2; <sup>3</sup>НИИ санитарии и гигиены

Оксид азота (NO) является важнейшим медиатором, который представляет собой действующее начало эндотелиального фактора релаксации сосудов, благодаря чему оказывает выраженное вазодилатирующее действие, участвует в регуляции сосудистого тонуса и предупреждает развитие и прогрессирование ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с дефицитом эндотелиального NO [1,9]. Многочисленные данные о связи между эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и осложнениями ССЗ уже сегодня позволяют трактовать ЭД как предиктор неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза [10].

В настоящее время в комплексной профилактике и вспомогательной терапии ССЗ и их факторов риска особое значение придается диетологическому воздействию [2]. Одним из таких продуктов, которому за последнее время уделяется особое внимание ученых всего мира, является соя, особенно такие ее компоненты, как флавоноиды [5,8]. Кардиопротекторный эффект флавоноидов объясняется их благоприятным влиянием на липидный спектр, факторы свертывания крови и вазомоторный тонус. В ряде экспериментальных исследований показано, что флавоноиды сои могут отвечать за ее гипохолестеринемический эффект [7]. Получены некоторые данные, раскрывающие возможный механизм дилатации сосудов при действии фитоэстрогенов - за счет увеличения синтеза NO, уменьшения его окисления [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния соевой флавоноидной добавки на синтез NO у больных атеросклерозом.

**Материал и методы.** Клинические наблюдения проводились на 66-и (43 женщины, 23 мужчины) больных. Основную группу составили 50 больных в возрасте от 40 до 77 лет с диагнозом разной формы ИБС, из них с сопутствующей артериальной гипертензией 31 больной, ИБС без артериальной гипертензии - 6 больных и эссенциальной гипертензией без ИБС - 13. Контрольную группу составили 16 больных, в том же возрасте, с теми же диагнозами что и в основной группе. Больным в течение 4-х недель проводилось стандартное лечение: 10 дней - в стационарных и остальные дни - в амбулаторных условиях. Больные основной группы помимо стандартного лече-

ния ежедневно дополнительно получали 200 мг флавоноидной добавки в капсулах по 100 мг после еды. 16-и больным контрольной группы проводилось стандартное лечение без флавоноидной добавки.

В ходе лечения у всех больных измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД, мм рт.ст) и диастолическое (ДАД, мм рт.ст) артериальное давление. Расчетным путем оценивали гемодинамические показатели кровообращения - среднее артериальное давление, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Содержание оксида азота в крови определяли в начале и конце наблюдения методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР); учитывалась динамика клинических проявлений заболевания: содержание общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности в крови определяли с помощью анализатора "Spectrum" со стандартным набором реактивов по стандартной программе. Расчетным методом определяли холестерин липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности, коэффициент атерогенности [3]. Проводились эхокардиографическое и доплерэхокардиографическое исследование. Определяли следующие показатели: конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), систолический и диастолический объемы левого желудочка (КСОЛЖ и КДОЛЖ), фракцию выброса; доплер-эхокардиографические показатели: трансмитральный поток, Е-пик, А-пик, Е/А. [6].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы "Mini Tab," в частности, "Two Sample T. Test and confidence interval".

**Результаты и их обсуждение.** Клинические наблюдения показали, что пациенты хорошо переносили соевую флавоноидную добавку, каких либо побочных явлений не отмечалось. Практически у всех больных наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики: снижение частоты продолжительности и интенсивности кардиалгии, уменьшение слабости, сердцебиения, одышки. Отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке. У больных установлена ярко выраженная нормализация артериальной гипертензии и уменьшение ЧСС (таблица 1).

Таблица 1. Гемодинамические показатели у больных основной и контрольной групп до и после лечения (M±m)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	спустя 4 недели	до лечения	спустя 4 недели
САД, мм рт. ст.	169,4±4,4	140,0±3,1	170,3±5,0	152,0±4,6
ДАД, мм рт. ст.	91,8±3,5	76,7±1,2	92,1±2,5	82,2±2,3
ЧСС, мин.	86,1±2,4	76,6±1,9	85,6±2,1	79,2±2,2
Среднее АД, мм рт. ст.	117,1±3,1	97,5±1,5	118,3±3,7	109,4±2,5

Как видно из данных таблицы, исходные показатели в опытной и контрольной группах существенно не отличались; однако, в конце наблюдения в основной группе уровень систолического артериального давления (САД) понизился на 17,4%, в контрольной – на 10,5%; диастолического (ДАД) соответственно на 16,6 и 10,7%, показатели среднего артериального давления в конце лечения также понизились (соответственно 19,6 и 8,6 мм. рт. ст.). Указанные изменения следует объяснить действием соевой флавоноидной добавки.

Отмечено положительное влияние соевой флавоноид-

ной добавки на факторы коронарного риска больных атеросклерозом: показатели содержания оксида азота в обеих группах в начале исследования были низкими. В контрольной группе в начале лечения показатель NO составлял 12,65±1,65мм/мг, а в конце повысился и составил 13,6±1,33 мм/мг. Однако, указанные различия были статистически недостоверны, тогда как в основной группе больных наблюдалось статистически достоверное увеличение этого показателя - 14,86±0,71 мм/мг против исходных данных 11,98±0,45 мм/мг. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что флавоноиды сои активизировали продукцию NO (таблица 2, рис.).

Таблица 2. Показатели NO до и после лечения больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	спустя 4 недели	до лечения	спустя 4 недели
NO, мм/мг	11,98±0,45	14,86±0,71	12,65±1,65	13,6±1,33

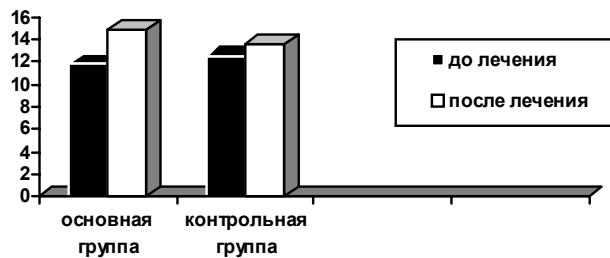


Рис. Графическое изображение динамики синтеза NO у больных основной и контрольной групп (мм/мг)

Таблица 3. Сравнительные результаты данных эхокардиографии и доплерэхокардиографии у больных основной и контрольной групп (M±m)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	спустя 4 недели	до лечения	спустя 4 недели
КДРЛЖ	51,0±2,8	51,4±2,6	50,8±2,4	50,7±2,5
КСРЛЖ	36,1±3,1	35,9±2,9	35,9±3,0	36,0±2,5
КСОЛЖ	49,8±8,2	44,9±8,0	51,0±8,9	48,0±8,1
КДОЛЖ	116,9±9,9	112,2±8,6	115,8±9,8	113,0±8,9
фракция выброса, %	58,4±3,6	63,8±3,3	56,9±3,3	60,0±3,3
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	1804,8±112,0	1539,0±91,7	1796,0±115,0	1621,0±80,8
трансмитральный поток:				
Е-пик	0,74±0,04	0,76±0,03	0,73±0,03	0,74±0,05
А-пик	0,93±0,07	0,85±0,08	0,9±0,06	0,85±0,07
Е/А	0,80±0,08	0,89±0,07	0,82±0,06	0,86±0,06



По данным эхокардиографии (таблица 3) конечные диастолические и систолические размеры у больных основной группы по сравнению с контрольной существенно не отличались, тогда как в основной группе отмечалось снижение диастолического объема на 4,1% и систолического объема на 9,8% по отношению к исходным данным. В контрольной группе эти показатели соответственно составили 2,5 и 5,9%. Что касается показателя фракции выброса левого желудочка, исходные данные в обеих группах находились в пределах нормы. К концу наблюдения этот показатель увеличился на 5,4 в основной и на 3,1 единицы в контрольной группе. В обеих группах наблюдалось уменьшение показателя общего периферического сопротивления сосудов (соответственно на 14,7 и 9,7%); значительных изменений доплерэхокардиографически определенных показателей у больных обеих групп не установлено.

Таким образом, включение соевой флавоноидной добавки в лечение больных атеросклерозом способствует положительной динамике клинических показателей, улучшению функции сосудистого эндотелия, что подтверждается увеличением синтеза NO и уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления. На основании полученных результатов считаем целесообразным использование данного средства в лечении больных атеросклерозом, тем более, что, по нашим данным, побочных эффектов не выявлено.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Маленюк Е.Б., Зенина Т.А. Гипотензивное действие и тканевое распределение донора оксида азота – динитразильных комплексов железа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1998. - том 125. - N1. - С. 30-33.
2. Погожаева А.В., Дербенева С.А., Павлючкова М.С. // Вопросы питания. – 2002. - N2. - С. 16-19.
3. Ройтберг Г.Е., Струтинский А.В., Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. – Изд. “Бином”. – М.: 1999. – 630 с.
4. Тутельян В.А., Самсонов М.А. Справочник по диетологии. - М.: “Медицина”. – 2002. - С. 8-10.
5. Тюкавкина Н.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. // Вопросы питания. – 1996. - N2. - С. 33-38.
6. Цинцадзе Г.И., Орджоникидзе С.П., Аязян А.А. Ультразвуковые методы исследования при ишемической болезни сердца. - М.: “Медицина”. – 1989. – 25 с.
7. Deskovich G.G., Lenzi S. Soy protein in the Prevention of Atherosclerosis. - Washington CRC Press: 1997 - P. 76-8.
8. Mary S.A., Soya and Cardiovascular Disease. cholesterol lowering and beyond third international symposium on the role preventing and treating chronic disease. Washington: 1999. - P. 35-46.
9. Marin J., Rodriguez-Martinez M.A. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions // Pharmacol Ther. - 1997. - N75. - P. 111-134.
10. Schachinger V., Britten M.B., Zeiner A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // Circulation. – 2000. - N101. - P. 1899-1906.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF THE SOYBEAN FLAVONOID SUPPLEMENT ON THE SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE (NO) IN THE PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

Chaava Kh<sup>1</sup>, Kapetivadze V<sup>1</sup>, Tabukashvili R<sup>1</sup>, Grigorashvili G<sup>2</sup>, Kapetivadze I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine N4; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine N2; <sup>3</sup>Research Institute of Sanitary and Hygiene

66 patients of 40-77 age group with atherosclerosis were studied. The observation period made up 4 weeks. The patients were divided into two groups. Group I- experimental group (50 patients) and group II-control group (16 patients). The patients of both groups were given standard therapy, but the patients of group I were additionally given 200mg soybean flavonoid supplement (daily dose 100mg. in capsules two times a day after meals). Clinical observation showed that the patients had no adverse reactions due to intake of the natural food supplement. Compared to the control patients better dynamics of clinical signs was observed in experimental group: reduction of chest pain intensity, arrhythmia and breathlessness, increase of tolerance to physical load, manifested of normalisation arterial hypertension and reduction of heart rate. Biochemical analysis showed an antiatherogenic and hypolipidemic effect of the soybean flavonoid supplement. Statistically reliable increase of NO; reduction of general peripheral vascular resistance and improvement of systolic function. Therefore it can be concluded that given biologically active supplement can be used in the treatment of atherosclerosis as an effective therapeutic tool.

**Key words:** atherosclerosis, soybean flavonoid supplement, NO.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ СОЕВОЙ ФЛАВОНОИДНОЙ ДОБАВКИ НА СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Чаава Х.М.<sup>1</sup>, Капетивадзе В.И.<sup>1</sup>, Табукашвили Р.И.<sup>1</sup>, Григорашвили Г.З.<sup>2</sup>, Капетивадзе И.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №4; <sup>2</sup>кафедра внутренней медицины №2; <sup>3</sup>НИИ санитарии и гигиены

В наблюдении с участием 66-и больных атеросклерозом в клиничко-амбулаторных условиях исследовано действие соевой флавоноидной добавки на синтез оксида азота (NO) и патогенетические звенья атеросклероза. Показано, что включение вышеуказанного средства в лечение больных атеросклерозом способствует положительной динамике клинических показателей, улучшению функции сосудистого эндотелия, что проявляется в увеличении синтеза NO и уменьшении общего периферического сопротивления сосудов.

Установлено, что соевая флавоноидная добавка весьма эффективно действует на показатели липидного обмена у больных атеросклерозом, проявляет ярко выраженное гиполипемическое действие.

На основании вышеизложенного, использование данного средства в лечении больных атеросклерозом считаем весьма перспективным.

*Рецензент: д.м.н., проф. А.А. Пирихалава*

*Научная публикация*

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАЛЬЦИФИКАЦИИ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

**Верулашвили И.В., Глonti Л.Ш., Миминошвили Д.К., Мания М.Н., Мдивани К.С.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней*

Интракраниальная кальцификация в большинстве случаев физиологическое явление, отмечается у 0,3-1,5% здорового населения и проходит незаметно. Отложение гранул кальция происходит на стенках сосудов мелкого калибра головного мозга [9]. Физиологическая интракраниальная кальцификация может выявляться в таких участках головного мозга, как эпифиз, твердая оболочка (в том числе намет мозжечка), базальные ганглии, *plexus chorioideus* и др. Ее интенсивность, как правило, низкая, однако с возрастом, особенно свыше 40-а лет, возрастает. Интракраниальная кальцификация может иметь патологический характер. Она делится на первичную (идиопатическую) и вторичную. Основными причинами патологической кальцификации базальных ганглиев являются: гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, болезнь Фара (семейная идиопатическая кальцификация базальных ганглиев), факоматозы (туберозный склероз, болезнь Стерж-Вебера), врожденный токсоплазмоз, цистицеркоз, врожденная краснуха, ВИЧ инфекция, отравление свинцом и угарным газом, лучевая терапия, митохондриальные болезни, синдром Коккеина, деменции, системная красная волчанка, синдром Дауна и др. [1,4,6]. Поскольку кальцификация подкорковых ядер встречается редко, ее этио-патогенез и клиническое значение не до конца ясны.

Болезнь Фара выделена в отдельную нозологию. Это редкая наследственная патология, передается по ауто-сомно-доминантному типу. Для клинической картины характерны различные моторные нарушения: спастичность, олиго- и брадикинезия, ригидность мышц, атак-

сия, гиперкинезы, судороги, когнитивная дисфункция в виде деменции или психоза [7,9]

Симметричная неидиопатическая (вторичная) кальцификация базальных ганглиев чаще встречается при гипопаратиреозе или псевдогипопаратиреозе. Гипопаратиреоз характеризуется нарушением всасывания кальция в кишечнике. Усилено его выделение почками; также усиливается отложение кальция в костях, в мелких тканях, в том числе в базальных ганглиях. При псевдогипопаратиреозе целевые органы резистентны к паратиреоидному гормону, вследствие чего развивается электролитно-метаболический дисбаланс и соответствующая ему клиническая картина [8]. По данным Adorni et al. [3], после хирургических операций на щитовидной и паращитовидной железах, в постоперационном периоде выявленный ятрогенный гипопаратиреоз в 50% случаев провоцирует билатеральную симметричную кальцификацию головного мозга. Кальцификация может протекать асимптомно на протяжении многих лет [6]. Однако со временем, кроме тетании и судорог, выявляются также симптомы паркинсонизма и деменции. Паркинсонизм в таких случаях не поддается лечению препаратами леводопы [5,6].

Неидиопатическая кальцификация выявляется и при некоторых наследственно-дегенеративных болезнях, превалирующее большинство которых проявляется в детском возрасте, при этом обмен кальция и фосфора не нарушен. К этим болезням относятся синдром Коккеина, Аикарди-Гутера, Дауна, факоматозы и др. Из

факоматозов следует отметить туберозный склероз – болезнь Бурневилля, наследуемая аутосомно-доминантно. Патологические очаги представлены мальформациями и гамартомами различных тканей. Перивентрикулярные гамартомы со временем обизвествляются, что дает характерную картину на компьютерной томограмме – кальцификаты выявляются в базальных ганглиях и перивентрикулярном белом веществе [2].

В основе патогенеза болезни Вильсона лежит ферментопатия, в результате чего поступающая с пищей медь откладывается в печени, головном мозгу, почках (нефрокальциноз) и в роговице (круги Кайзер-Флейшера). Что касается ЦНС, то для нее характерно развитие гиперкинеза и тремора; амплитуда непроизвольных движений постепенно увеличивается до астериксиса. Иногда развиваются пирамидный дефицит, судороги и другие синдромы. Визуализация головного мозга, наряду с атрофиями хвостатого ядра и ствола, иногда выявляет и кальцификацию базальных ганглиев. Экстрапирамидные расстройства и кальцификация базальных ганглиев в молодом возрасте неукоснительно требуют исключения указанной патологии [2].

Целью нашего исследования явилось охарактеризовать патологическую кальцификацию базальных ганглиев, выявить их этио-патогенетические особенности и оценить эффективность патогенетического лечения.

**Материал и методы.** Нами наблюдались четыре больных с патологическими кальцификатами в базальных ганглиях. Больные были молодого возраста (21 год, 17 лет и 15 лет), кроме одного (72 года); трое из них были мужского пола и одна – женского. Патологическую кальцификацию мы дифференцировали от физиологической с учетом интенсивности кальцификатов, их локализации в других нехарактерных для физиологической кальцификации местах, возраста больного и клиники болезни. Нами проводились компьютерная томография и лабораторные исследования уровня кальция и паратгормона в крови. В случае выявления нарушения обмена кальция (гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз), кроме симптоматического лечения мы проводили также патогенетическую терапию препаратами кальция (CaD3, глюконат кальция). Учитывая неэффективность антипаркинсонических медикаментов (например, леводопы) в лечении паркинсонизма, выявляющегося на фоне гипопаратиреоза [5], препараты леводопы при экстрапирамидных нарушениях нами не применялись.

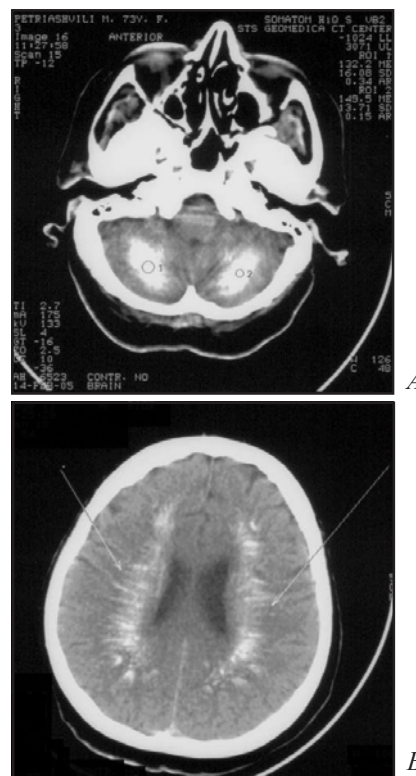
**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного нами исследования во всех случаях на КТ головного мозга отмечалась билатеральная и симметричная кальцификация базальных ганглиев, которая имела массивный характер. Наряду с базальными ганглиями, кальцификации подвергались также и другие участки головного мозга:

мозжечок (в двух случаях), перивентрикулярное белое вещество (в двух случаях) и лобные доли (в двух случаях). Изолированная же кальцификация базальных ганглиев была обнаружена только в одном случае, когда кальцификаты сопутствовали нейроинфекции с патологическими гиподенсивными очагами в затылочно-височных долях головного мозга с обеих сторон (рис. 1).



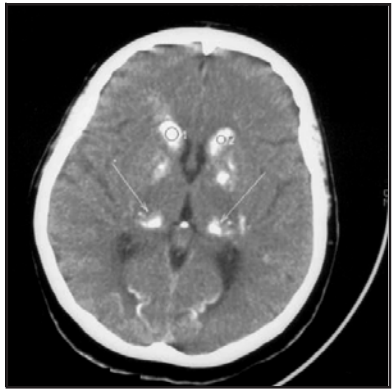
Рис. 1. На КТ томограммах выявляются кальцификаты в подкорковых ганглиях (бледный шар, хвостатое ядро), а также отмечаются гиподенсивные очаги в затылочно-височных долях с обеих сторон

Как было нами выше отмечено, больные кроме одного, были молодого возраста, что в свою очередь, указывает на патологическую природу кальцификации. Что касается четвертого больного, он был пожилого возраста (72 года). Физиологическую природу процесса кальцификации в этом случае наряду с клиникой исключали массивность и обширность обизвествления (рис. 2).



А

Б



B

Рис. 2. На КТ томограммах отмечаются симметричные кальцификаты в медиальных структурах мозжечка (А), в перивентрикулярном белом веществе и семиовальных центрах (В), а также в базальных ганглиях (С). На уровне подкорковых ядер (С) выявля-

ются двусторонние поражения головок хвостатых ядер, зрительных бугров, проекции колена внутренней капсулы (на фоне гипопаратиреоза)

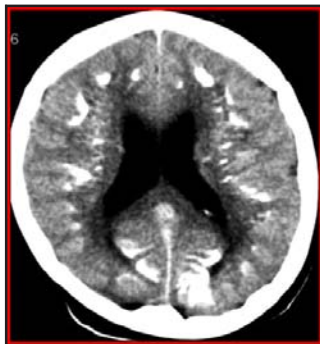
Следует отметить, что массивная кальцификация, которая имеет патологический характер, по нашим случаям незамечено не протекает и дает соответствующую клинику. У всех больных отмечались резко выраженные симптомы, указывающие на дисфункцию подкорковых ядер (таблица). Кальцификация мозжечка (на нашем материале в двух случаях) также проявилась мозжечковой атаксией. У всех больных на том или ином этапе болезни отмечались судороги. В таблице приведены синдромы, вызванные, в основном, расстройством функции базальных ганглиев, а возникшие в результате основного заболевания (тетания, кожные ангиофибромы) нами не учтены.

Таблица. Клинические проявления кальцификации базальных ганглиев

Синдромы	n
Непроизвольные движения	4
Экстрапирамидная ригидность	2
Олиго-брадикинезия	1
Деменция	3
Судороги	4

По лабораторным данным у трех больных выявлено нарушение обмена кальция: у двух – на фоне гипо-

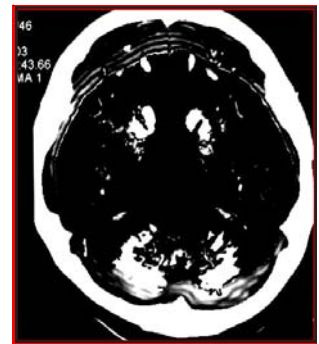
паратиреоза и у одного – на фоне псевдогипопаратиреоза (рис. 3).



A



B



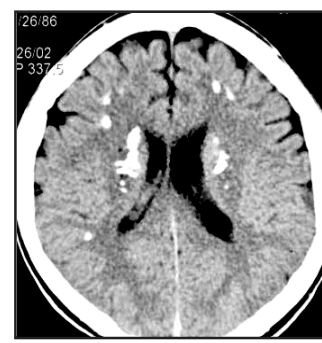
B

Рис. 3. Интенсивно кальцифицированы перивентрикулярное белое вещество, твердая оболочка (А), базальные ганглии, гемисферы мозжечка и лобные доли (В, С) (на фоне псевдогипопаратиреоза)

У четвертого больного эндокринной патологии не наблюдалось – это был случай болезни Бурневиля (рис. 4).



A



B

Рис. 4. Болезнь Бурневиля. На КТ томограммах кальцификаты выявляются в базальных ганглиях (головка хвостатого ядра, бледный шар, зрительный бугор) (А, В) и в обеих лобных долях (А)

В большинстве случаев в патогенезе кальцификации базальных ганглиев, по нашим данным, лежит гипокальциемия. На фоне патогенетического лечения препаратами кальция, по нашим наблюдениям, значительно уменьшились симптомы, вызванные дисфункцией подкорковых ядер: редуцировались признаки экстрапирамидной ригидности, исчез симптом “зубчатого колеса”, не отмечалась скованность во время движения, уменьшились гиперкинезы хорео-атетоидного типа. В когнитивной сфере выявлено некоторое улучшение. Ни в одном случае не были полностью устранены экстрапирамидные расстройства, однако динамика была положительная без препаратов леводопы, чему, на наш взгляд, способствовала нормализация уровня кальция в крови и задержка процесса кальцификации в головном мозгу.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что кальцификация базальных ганглиев в большинстве случаев физиологическое явление, которое проходит незаметно и случайно обнаруживается только при визуализации, в отличие от патологической кальцификации, проявляющейся очаговой неврологической симптоматикой. Для дифференциации патологической кальцификации от физиологической следует учитывать возраст обследуемого больного (интракраниальная кальцификация в молодом возрасте указывает на патологию) и характер кальцификации. Интенсивное обилие в области базальных ганглиев с вовлечением белого вещества в процесс кальцифицирования указывает на патологическую природу, а изолированная кальцификация этих ядер на фоне неизмененного головного мозга и параклинических данных в норме, клинически проявляющаяся дисфункцией подкорковых ядер, может быть вызвана только редкой наследственной патологией – болезнью Фара. Самой частой причиной симметричной кальцификации базальных ганглиев является гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз. Поэтому, если у больного, с помощью визуализации выявляется билатеральная и симметричная кальцификация этих участков, рекомендуется определить уровень кальция, фосфора и паратгормона в крови. Следует отметить, что случаи паркинсонизма при кальцификациях не поддаются лечению препаратами леводопы, чем и отличаются от идиопатической его формы [10]. По нашим данным, экстрапирамидные расстройства более или менее поддаются патогенетическому лечению препаратами кальция. Интракраниальная кальцификация также встречается при наследственно-дегенеративных болезнях детского возраста (болезнь Бурневиля, синдром Коккеина, Аикарди-Гутера, Дауна и др.). В этих случаях обмен кальция и фосфора не нарушен. Наш случай болезни Бурневиля также протекал без изменения уровня кальция и паратгормона в крови. Экстрапирамидные расстройства и кальцификация базальных ганглиев в молодом возрасте диктует необходимость исключения болезни Вильсона. Интракраниальная кальцифика-

ция при инфекциях, как правило, асимметрична, множественна и выявляется в различных участках головного мозга.

Таким образом, корреляция данных нейровизуализации (интенсивность и локализация интракраниальных кальцификатов) с клинической картиной болезни и лабораторными данными позволяет установить природу кальцификации и организации адекватных лечебных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. Нейрорентгенология детского возраста. – Антидор: 2001. – С. 203-204.
2. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. – М.: “Медицина”. – 2001. – том 1. – С. 425-430.
3. Adorni A., Lussignoli G., Geroldi C., Zanetti O. Extensive brain calcification and dementia in postsurgical hypoparathyroidism // *Neurology*. – 2005. – vol. 65. – N9.
4. Illum F., Dupont E. Prevalences of CT-detected calcification in the basal ganglia in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism // *Neuroradiology*. – 1998. – N 27(1). – P. 32-7.
5. Izadi S. Intracranial Calcification // *Shiraz E-Medical Journal*. – 2000. – P. 32-34.
6. Numaguchi Y., Hoffman J.C., Sones P.J. Basal ganglia calcification as a late radiation effect. – Section of Neuroradiology of Emory University Clinic: 2001. – 3 p.
7. Ring H.A., Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia // *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*. – 2002. – N72. – P. 12-21.
8. Rastogi R., Beauchamp N.J., Ladenson P.W. Calcification of the basal ganglia in chronic hypoparathyroidism // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – vol. 88. – N4. – P. 1476-1477.
9. Sobrido M.J., Hopfer S., Geschwind D.H. Familial idiopathic basal ganglia calcification. – University of Washington: 2004. – 13 p.
10. Uncini A., Tartaro A., Di Stefano E., Gambi D. Parkinsonism, basal ganglia calcification and epilepsy as late complications of postoperative hypoparathyroidism // *J Neurol*. – 1999. – N 232(2). – P. 109-11.

## SUMMARY

### BASAL GANGLIA CALCIFICATION: CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSTIC EVALUATION

**Verulashvili I., Glonti L., Miminoshvili D., Mania M., Mdivani K.**

*Department of Neurology, Tbilisi State Medical University*

Physiological intracranial calcification occurs in about 0,3-1,5% of cases. It is asymptomatic and is detected incidentally by neuroimaging. Pathological basal ganglia calcification is due to various causes, such as: metabolic disorders, infectious and genetic diseases and other. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism are the most common causes of pathological basal ganglia calcification. Besides tetany and seizures this condition is presented by parkinsonism and dementia. Such parkinsonism doesn't respond to drugs containing levodopa. Infections (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, cysticercosis,

AIDS) give multiple and asymmetric intracranial calcification. Inherited and neurodegenerative diseases cause symmetrical, bilateral basal ganglia calcification which is not related to metabolic disorders (blood calcium level and other), those are: Cockayne syndrome, tuberous sclerosis, Fahr's syndrome, Down syndrome and other.

We observed some cases of basal ganglia calcification and studied clinical manifestations and treatment tolerance of this pathological condition.

Since adequate treatment of hypoparathyroidism may lead to marked clinical improvement, serum concentration of calcium, phosphorus, and parathyroid hormone is suggested to be determined in all individuals with calcification of the basal ganglia to rule out hypoparathyroidism. Basal ganglia calcification in young patient with acute hepatitis may be result of Wilson disease.

**Key words:** basal ganglia calcification, intracranial calcification.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАЛЬЦИФИКАЦИИ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

Верулашвили И.В., Глonti Л.Ш., Миминошвили Д.К., Мания М.Н., Мдивани К.С.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней*

Физиологическая интракраниальная кальцификация отмечается у 0,3-1,5% здорового населения и случайно обнаруживается лишь во время нейровизуализации или проходит незаметно. Патологическая кальцификация может быть обусловлена многими факторами, в том числе: метаболическим электролитным дисбалансом, экзогенной интоксикацией, наследственной патологией и др. Гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз являются самой частой причиной патологической симметричной кальцификации базальных ганглиев, клинически проявляются не только в тетании и судорогах, но и в паркинсонизме и деменции. Паркинсонизм в таких случаях не поддается лечению препаратами леводопы. Интракраниальная кальцификация при инфекциях, как правило, асимметрична и множественна, а при наследственно-дегенеративных болезнях носит билатеральный, симметричный характер и не связана с нарушением обмена кальция и фосфора. Мы описали несколько случаев кальцификации базальных ганглиев, изучили их клиническое проявление и толерантность к лечению. Кальцификация базальных ганглиев у молодых с острым гепатитом может указывать на гепатолентикулярную дегенерацию (болезнь Вильсона). С целью исключения эндокринной патологии, целесообразно определить уровень кальция, фосфора и паратгормона в крови у всех больных с кальцификатами в области базальных ганглиев.

неративных болезнях носит билатеральный, симметричный характер и не связана с нарушением обмена кальция и фосфора. Мы описали несколько случаев кальцификации базальных ганглиев, изучили их клиническое проявление и толерантность к лечению. Кальцификация базальных ганглиев у молодых с острым гепатитом может указывать на гепатолентикулярную дегенерацию (болезнь Вильсона). С целью исключения эндокринной патологии, целесообразно определить уровень кальция, фосфора и паратгормона в крови у всех больных с кальцификатами в области базальных ганглиев.

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

*Научная публикация*

### РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Догондзе С.И., Нинуа Н.Г., Гордезиани М.Г., Кавлашвили М.С., Саникидзе Т.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней*

Guillain-Barre syndrome (GBS) характеризуется острой воспалительной демиелинизационной нейропатией, которая проявляется от 1 до 4 на 100 тыс. населения. Дегенерация аксона, сопровождающая его демиелинизацию, является основной причиной неврологической недостаточности, характерной для этого заболевания [9]. Считается, что дегенерация аксона является вторичным результатом острого воспаления, хотя механизмы ее развития по сей день не установлены [6]. Воспалительное повреждение нервной системы связано с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, ин-

дуцированным различными инфекционными стимулами и инфильтрацией воспалительных клеток. В развитии демиелинизации оболочек аксона существенная роль принадлежит таким провоспалительным агентам, как цитокины, пептиды, антитела, реактивные соединения кислорода и азота, которые образуются активированными иммунными клетками.

Целью исследования явилось установление роли интенсификации окислительного метаболизма в патогенезе вирусной полинейропатии.

**Материал и методы.** Нами исследованы 20 больных вирусной полинейропатией, находящихся на лечении в департаменте нервных болезней Центральной клиники Тбилисского государственного медицинского университета. Основным диагностическим критерием являлся остро- или подостро нарастающий вялый тетрапарез или нижний вялый парапарез, сопровождающийся арефлексией. Характерными для GBS являются: прогрессирование процесса в периоде 4-х недель, восстановление, начинающееся спустя 2-4 недели после достижения фазы плато, симметричность симптоматики, отсутствие выраженных нарушений чувствительности, вовлечение черепных нервов (прежде всего двустороннее поражение лицевого VII нерва), вегетативная дисфункция, отсутствие лихорадки в начале заболевания. Диагноз подтверждался электронейромиографией. Больным проводили исследование про- и антиоксидантной систем и содержания NO в крови. В качестве контрольной группы использовали кровь практически здоровых 25 доноров.

С целью исследования окислительного метаболизма при вирусной полинейропатии кровь замораживали в жидком азоте (-196° С). Спектры электропарамагнитного резонанса (ЭПР) крови измерялись в кварцевом сосуде Дьюара при температуре жидкого азота на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия) с частотой микроволнового излучения 9,77 GHz, снабженном компьютерной программой накопления сигналов. В крови регистрировались сигналы ЭПР показателей прооксидантной (ионы с переменной валентностью (Mn<sup>2+</sup> (g<sub>1</sub>=2,14), Fe<sup>2+</sup> (g=2,37, ΔH=350Гс)) и антиоксидантной (церулоплазмина (g=2,05), Fe<sup>3+</sup>-трансферрина (g=4,3)) систем (метгемоглобина (MetHb) g=6,0), а также комплексов оксида азота с гемовым железом (HbNO, g=1,94). Регистрация спектров производилась при амплитуде модуляции 0,6 мТ и мощности микроволнового излучения 100 мВт.

Для определения содержания оксида азота (NO) в крови использовали спин-ловушку диэтилдитиокарбамат

Na (DETC, Sigma). Кровь инкубировалась с DETC (500 мг/кг) и Fe<sup>2+</sup>-цитратом (50 мгFeSO<sub>4</sub>·6H<sub>2</sub>O+ 250 мг цитрата натрия кг<sup>-1</sup>, в дозе 1,75 мг/мл крови) в течение 3-х минут при комнатной температуре [1].

С целью определения содержания свободнорадикальных соединений кислорода (супероксидрадикалов (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и пероксидов липидов (LOO<sup>·</sup>) кровь инкубировали с спин-ловушками 5,5 диметил-1-пироллин-IV-оксидом (DMPO, Sigma) и α-фенил-tert-бутилнитрон (PBN, Sigma) в дозах 50 mM DMPO и 150 mM PBN (в 25 mM трис-HCl буфере - pH 7,4) на 1 мл крови в течение 3-х минут при комнатной температуре [18]. Спектры ЭПР комплексов NO-Fe<sup>2+</sup>-(DETC)<sub>2</sub>, DMPO-ООН и PBN-LOOH-адуктов регистрировались при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 20 мВт.

Активность антиоксидантных ферментов крови - каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГР) определялась спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 ЛОМО. Активность каталазы определяли в плазме крови по методу Albi, в модификации Королюка М.А. и соавт. [2]. Активность СОД определяли в эритроцитарной массе крови по методу Fried, модифицированном Макаренко Е.В. [3]; активность ГР - в эритроцитах с помощью набора "Glutathion Reductase Assay Kit" (Sigma).

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных нами исследований установлено, что при вирусной нейропатии в крови пациентов резко возрастает содержание свободного оксида азота, образуются его комплексы с гемовым железом (HbNO) (таблица 1). Некоторыми авторами отмечается накопление NO и в спинномозговой жидкости, что обусловлено нарушением целостности гематоэнцефалического барьера или его усиленным образованием в нервной ткани [16]. Эти данные коррелируют с данными литературы об увеличении содержания NO в области демиелинизации [8].

Таблица 1. Показатели парамагнитных центров крови при вирусной полинейропатии

Группы	Fe <sup>3+</sup> -гп g=4,3	цп g=2,05	Mn <sup>2+</sup> g=2,14	Fe <sup>2+</sup> g=2,25	HbNO g=2,01	NO	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	LOO <sup>·</sup>
вирусная полинейропатия	23,5±1,8*	32,3±2,5*	11,0±1,5*	34,0±2,5*	15,3±2,1*	20,1±1,3*	6,0±1,3*	5,0±1,0*
контрольная группа	30,0±2,5	20,0±2,0	-	-	-	16,0±1,2	-	-

\* отмечены достоверные изменения по отношению к контролю

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о значимой роли NO в функционировании центральной и периферической нервной систем: NO регулирует резистентность церебральных кровеносных сосудов и проницаемость гематоэнцефалического барьера, участвует в процессах демиелинизации, гибели олигодендритов [11], воздействует на проницаемость Na<sup>+</sup>-ых,

K<sup>+</sup>-ых и Ca<sup>2+</sup>-ых каналов [4] и, тем самым, на деполяризацию мембран и интенсивность митохондриального дыхания. NO регулирует натриевый поток при физиологических и патологических процессах, внутриаксонную аккумуляцию ионов натрия и кальция [4]. Индукция накопления натрия посредством оксида азота осуществляется с помощью усиления постоянного потока

натрия и ограничения выхода этих ионов из аксона путем снижения продукции АТФ и ингибиции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы [13].

Нарушение гомеостаза натрия является значимым звеном в процессе дегенерации аксона [17]. В демиелинированном аксоне, в очаге поражения поток натрия растет вследствие увеличения плотности натриевых каналов. Блокада натриевых каналов защищает аксон от поражения. Установлено также, что повреждающее действие NO усиливается в условиях окислительного стресса [5]. Реактивным соединениям кислорода, также как и реактивным соединениям азота, принадлежит значимая роль в процессе демиелинизации. Считается, что NO участвует в поражении олигодендроцитов также посредством биохимического преобразования миелина.

В крови пациентов с вирусной полинейропатией нами выявлены интенсивные сигналы ЭПР реактивных сое-

динений кислорода и липидов (супероксид-липопероксидрадикалы) и их генераторов -  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{2+}$  ионов (таблица 1, 2). В накоплении реактивных форм кислорода в тканях нервной системы участвуют активированные макрофаги. Впоследствии к ним присоединяются внутриклеточные генераторы - продукты нарушенного окислительного метаболизма – ферменты митохондриальной дыхательной цепи, ионы металлов переменной валентности, протеазы, фосфолипазы и др. Появление ионов  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{2+}$  в крови, по всей вероятности, обусловлено интенсификацией процессов перекисного окисления липидов в организме, нарушением мембранных структур гематоэнцефалического барьера, гемолизом эритроцитов, деструкцией железосодержащих белков, восстановительным превращением  $\text{Fe}^{3+}$ -трансферрина в апотрансферрин,  $\text{H}_2\text{O}_2$ -индуцированным высвобождением депонированных ионов железа из ферритина, инактивацией  $\text{Mn}^{2+}$ -содержащей супероксиддисмутазы (таблица 2).

Таблица 2. Показатели активности антиоксидантных ферментов крови при вирусной полинейропатии

Группы	Каталаза	СОД	Глутатионредуктаза
вирусная полинейропатия	27,52±1,6*	116,2±12,1*	28,4±8,1*
контрольная группа	16,6±1,0	143,6±10,1	92,4±3,3

\* отмечены достоверные изменения по отношению к контролю

Ионы металлов переменной валентности -  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{2+}$ , в свою очередь, катализируют свободнорадикальные реакции. Перегрузка организма указанными ионами создает постоянную опасность инициации свободнорадикальных процессов. Таким образом, накопление ионов переменной валентности в крови при вирусной полинейропатии является результатом интенсификации свободнорадикальных процессов и способствует их дальнейшей интенсификации.

Одновременно с интенсификацией прооксидантных процессов при вирусной полинейропатии в крови пациентов выявлены изменения активности антиоксидантной системы, значительно возрастает содержание окисленного (инактивированного) церуллоплазмина, уменьшается содержание  $\text{Fe}^{3+}$ -трансферрина, обеспечивающего удаление ионов  $\text{Fe}^{2+}$  из плазмы крови. Посредством согласованной работы церуллоплазмин-трансферрин системы осуществляется поддержание постоянства редоксстатуса в крови и превенция интенсификации окислительного стресса.

При вирусной полинейропатии нами выявлены также снижение активности супероксиддисмутазы на 20%, глутатионредуктазы на 70% и компенсаторное повышение активности каталазы на 59% по сравнению со значениями у здоровых лиц. Выявленное нами нарушение баланса между про- и антиоксидантной системами крови свидетельствует об интенсификации окислительного стресса при вирусной полинейропатии.

В литературе имеются многочисленные данные о значимой роли окислительного стресса в патогенезе неврологических заболеваний [11,12]. Было показано, что при GBS в плазме крови значительно возрастает содержание витамина E, общего глутатиона и малонового альдегида; в эритроцитарной массе, наоборот, содержание глутатиона уменьшается по сравнению с контрольными значениями, где активность СОД оказалась более стабильной [11]. Об участии окислительного стресса в процессе демиелинизации при GBS свидетельствуют данные о накоплении пероксидов липидов, протеинов и остатков нитротирозина в очаге поражения [14]. Эти данные коррелируют с результатами наших исследований. Интенсификация окислительного стресса при GBS способствует усугублению дегенеративных процессов в периферической нервной системе и демиелинизации олигодендроцитов. Олигодендроциты высокочувствительны к окислительному стрессу, что обусловлено низкой активностью антиоксидантных ферментов и высоким содержанием риск факторов свободнорадикального окисления в этих тканях. Окислительный стресс участвует в повреждении миелиновых оболочек посредством прямых (натиск активированных макрофагов, пероксидация мембранных липидов) и косвенных (активация протеаз, фосфолипазы  $\text{A}_2$ ) механизмов. Высокое содержание NO, реактивных форм кислорода и цитокинов коррелирует с тяжестью поражения глиарных структур [7, 14].



Таким образом, накопление медиаторов воспаления (NO, реактивных форм кислорода) при вирусной полинейропатии способствует инактивации ферментов антиоксидантной защиты и развитию окислительного стресса в организме, что вызывает пероксидное повреждение липидов мембран, нарушение целостности мембранных структур, функции гематоэнцефалического барьера и развитие необратимых нарушений в периферической нервной системе.

Результаты исследования показали, что при вирусной полинейропатии у пациентов наблюдается увеличение содержания ионов с переменной валентностью Mn и Fe, являющихся промоторами перекисного окисления липидов с одновременным снижением активности таких показателей антиоксидантной защиты, как глутатионредуктаза, супероксидаза, церулоплазмин, что способствует развитию окислительного стресса, сопровождаемого интенсивным образованием свободнорадикальных соединений кислорода – супероксидрадикалов, пероксидов липидов, а также реактивных доз оксида азота. Предполагается, что окислительный стресс приводит к повреждению клеточной мембраны, нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитию демиелинизации и дегенеративных изменений периферической нервной системы. Существенную роль в патогенезе вирусной полинейропатии играет избыток оксида азота, способствующий активации воспаления с последующей интенсификацией свободнорадикальных процессов и развитию дегенеративных изменений периферических нервов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галаган М.Е., Киладзе С.В. Ванин А.Ф., Киладзе А.Ф. Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление ea физико-химическом и физиологическом уровнях // Биофизика. – 1997. – N 3(42). – С. 687-692.
2. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токорев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – N1. – С. 16-19.
3. Макаренко Е.В. Активность супероксиддисмутазы // Лабораторное дело. – 1988. – N11. – С. 48-50.
4. Ahern G.P., Hsu S.F., Klyachko V.A., Jackson M.B. Induction of persistent sodium current by exogenous and endogenous nitric oxide // J.Biol. Chem. – 2000. – N275. – P. 28810-28815.
5. Chinopoulos C., Trellet L., Adam-Vizi V. Exacerbated responses to oxidative stress Na load in isolated nerve terminals: the role of ATP depletion and nise of Ca<sup>2+</sup> // J. Neurosci. – 2000. – N20. – P. 2094-2103.
6. Feasby T.E., Hahn A.F., Brown W.F. Bolton C.F., Gilbert J.J., Koopman W.J. Severe axonal degeneration in acute Guillain Barre syndrome: evidence of two different mechanisms? // J. Neurol. Sci. – 1993. – N116. – P. 185-192.
7. Fessier P., Blanchard B., Ducrocq C. Et al. Nitric oxide transforms serotonin into an inactive form and this affects neuromod-

ulation // Neuroscience. – 1999. – N93. – P. 597-603.

8. Giovannoni G., Heales SJR., Land J.M., Thompson E.J. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. – 1998. – N4. – P. 212-216.
9. Hahn A.F. Guillain-Barre syndrome // Lancet. – 1998. – N352. – P. 635-641.
10. Hua L.L., Liu J.D.H., Brosnan C.F., Lee S.C. Selective inhibition of human glial inducible nitric oxide synthase by interferon-beta: implications fo multiple sclerosis // Ann Beurol. – 1998. – N43. – P. 384-387.
10. Kumar K.T., Chandrika A., Sumanth K.N., Sireesha P., Rao S., Rao A. Free radical toxicity and antioxidants in Guillain-Barre syndrome, a preliminary study // Clin. Chim Acta. – 2004. – vol. 16. – N346. – P. 205-209.
11. Sakai T., Inoue A., Koh C.S., Ikeda S. A study of free radical defense and oxidative stress in the sera of patients with neuroimmunological disorders // Arerugi. – 2000. – N49. – P. 12-18
12. Sato T., Kamata Y., Irifune M., Nishikawa T. Inhibition of purified (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATP-ase activity from porcine cerebral cortex by NO generating drugs // Broin Res. – 1995. – N 7(4). – P. 117-120.
13. Smith J.K., Susan M.H. Factors directly affecting impulse transmission in inflammatory demyelinating disease: recent advances in our understanding // Curr. Opin. Neurol. – 2001. – P. 289-298.
14. Smith K.J., Kapoor R., Felts P.A. emyelination: the ole f reactive oxygen and nitrogen species // Brain Pathol. – 1999. – N9. – P. 69-92.
15. Speciale L., Sarasella M., Ruzzante S., Caputo D., Mancuso R., Calvo M.G., Guerini F.R., Ferrante P. Endothelin and nitric oide levels in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis // J. of Neurology. – 2000. – N2. – P. S62-S66.
16. Stys P.K., Waxman S.G., Ransom B. Na(+)-Ca<sup>2+</sup> exchanger system white matter // Ann Neurol. – 1991. – N30. – P. 375-380.
17. Xia Y., Zweer J.L. Xia Y., Zwier J.L. Direct measurement of nitric oxide generation from nitric oxide synthase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – N94. – P. 12705-12710.

## SUMMARY

### THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF GBS

**Dogonadze S., Ninua N., Gordeziani M., Kavlashvili M., Sanikidze T.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Neurology*

Axon degeneration accompanying its demyelination is a main course of neurological insufficiency typical for GBS. The mechanisms of axon degeneration, considered as the secondary result of serve inflammation are not established. We aimed to determine the role of oxidative metabolism in viral polyneuropathy pathogenesis. The activity of pro- and antioxidant systems of the body was studied by electron paramagnetic resonance (EPR) method. In blood and cerebrospinal fluid the intensive EPR signals of nitric oxide (NO), complexes of NO with nonhemic iron (HbNO), lypo- and superoxide radicals content noticeably increases, the signals of free Mn<sup>2+</sup> and Fe<sup>2+</sup> revealed, the activity of blood antioxidant enzymes, ceruloplasmin and katalasa increases (by 60%), superoxidisedismitase's and glutation reductases activity decreases (by 20% and 70% correspondingly).

It was considered, that inflammatory damage of nervous system induced by different infectious stimulus is initiated by activated immune cell proinflammatory agents (reactive oxygen and nitrogen species). Subsequently the oxidative stress, as result of accumulation of generators of reactive oxygen species, disordered

intracellular metabolism products, contributes to axon demyelination and degeneration.

**Key words:** oxidative stress, axon degeneration, demyelination.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Догондзе С.И., Ницуа Н.Г., Гордезиани М.Г., Кавлашвили М.С., Саникидзе Т.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней*

Результаты исследования показали, что при вирусной полинейропатии у пациентов наблюдается увеличение содержания ионов с переменной валентностью Mn и Fe, являющихся промоторами перекисного окисления липидов, с одновременным снижением активности таких показателей антиоксидантной защиты, как глутатионредуктаза, супероксидаза, церулоплазмин, способствующих развитию окислительного стресса, сопровождаемого интенсивным образованием свободнорадикальных соединений кислорода – супероксидрадикалов, пероксидов липидов, а также реактивных доз оксида азота. Предполагается, что окислительный стресс приво-

дит к повреждению клеточной мембраны, нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитию демиелинизации и дегенеративных изменений периферической нервной системы. Существенную роль в патогенезе вирусной полинейропатии играет избыток образования оксида азота, способствующий активации воспаления с последующей интенсификацией свободнорадикальных процессов и развитию дегенеративных изменений периферических нервов.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава*

*Научная публикация*

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭККРИНОВЫХ ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ГИПЕРГИДРОЗЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТАМИ КРАСАВКИ

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматологии и венерологии*

Тяжелой формой гипергидроза страдает от 1 до 5% населения. Среди них большую часть составляют лица молодого возраста. Патологическое потоотделение нередко приводит к развитию ряда дерматологических заболеваний и психоэмоциональных расстройств, влияет на профессиональную и социальную деятельность человека.

Возникновение патологического гипергидроза обусловлено нейроэндокринными нарушениями при функциональных или органических изменениях центральной и вегетативной нервной систем [6,9].

Согласно классификации, выделяют генерализованный и локальный, первичный (идиопатический) и вторич-

ный гипергидроз, развивающийся на фоне эндокринных, онкологических или инфекционных заболеваний.

Для лечения гипергидроза рекомендованы следующие методы: локальные антиперспиранты, дезодоранты, действие которых направлено на частичное подавление потоотделения за счет коагулирующего эффекта, отложения нерастворимых соединений на стенках потовых протоков и их сужения. Дезодоранты тормозят разложение пота, маскируют его запах; местные вяжущие препараты; физиотерапевтические методы лечения: ионофорез на область симпатических узлов и радиотерапия на область рефлексогенных зон; медикаментозная терапия: антихолинергические, седативные и бета-адреноблокаторы.

Принципиально новый подход к лечению локального гипергидроза стал возможным после появления препаратов токсина ботулизма (препарат диспорт) [4,5,9,11].

Разработанные методы хирургической коррекции [6,8] (симпатэктомия, кюретаж, удаление кожного лоскута) применяются только в тяжелых случаях подмышечного и ладонного гипергидроза, обеспечивают состояние полного ангидроза. Однако, при проведении хирургических методов лечения, существует угроза серьезных осложнений: пневмоторакс, кровотечение, присоединение вторичной инфекции, образование послеоперационных рубцов и др., возможно также развитие компенсаторного гипергидроза, сухости кожи рук, тремора.

Как известно, мускариновые рецепторы потовых желез иннервированы симпатическими холинэргическими окончаниями и чувствительны к антимускариновым препаратам. Лист красавки (*Atropa Belladonna*) содержит алкалоиды группы атропина (гиосциамин, скополамин, апоатропин и др.). Основной фармакологической особенностью атропина является его способность блокировать М-холинорецепторы. Блокируя М-холинорецепторы, атропин подавляет их чувствительность к ацетилхолину, образующемуся в области окончаний постганглионарных парасимпатических (холинэргических) нервов. Свойство атропина уменьшать секрецию потовых желез позволяет применять его при повышенной потливости. Однако, его сильное влияние на периферические М-холинорецепторы приводит к ряду осложнений (сухость во рту, сердцебиение, расширение зрачков, нарушение аккомодации, головокружение). В то же время многие антигистаминные, антипсихотические препараты имеют сходные структуры и, по всей вероятности, антимускариновые эффекты [2,3].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования являлась оценка эффективности поэтапного применения препаратов красавки и антигистаминов в лечении локального гипергидроза.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 27 пациентов с локальным гипергидрозом (10 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 17 до 52 лет с давностью заболевания от нескольких месяцев до 10-и лет. Контрольную группу составили 15 клинически здоровых лиц того же возрастного состава, без клинических признаков гипергидроза. Для исключения сопутствующих заболеваний эти лица были предварительно обследованы терапевтом, эндокринологом, невропатологом, дерматовенерологом.

Для изучения потоотделения была использована методика колориметрического определения количества функционирующих потовых желез. С этой целью 4% водный раствор желатина наносился на отмытую рентгеновскую пленку. После высыхания ра-

створа желатина пленку погружали на 30 секунд в 5% спиртовой раствор йода, затем высушивали. Перед исследованием пленка припудривалась крахмалом и прикладывалась к исследуемому участку кожи на одну минуту. После получения отпечатка порошок крахмала снимался ватным тампоном. Подсчет функционирующих потовых желез на пленке проводился с помощью проектора "Свет" и трафарета – миллиметровой сетки, нанесенной на другую пленку, закладываемую в проектор одновременно с исследуемой пленкой, на которой визуализировались черно-коричневые точки, соответствующие устьям выводных протоков действующих потовых желез. Таким образом, проводился подсчет активных потовых желез в единице времени (1 мин) на единице площади ( $\text{мм}^2$ ). Площадь отпечатков с функционирующими потовыми железами составляла от 52 до 270  $\text{мм}^2$ . В зоне отпечатка подсчитывалась площадь (в  $\text{мм}^2$ ) без функциональных потовых желез.

С помощью пробы Минора определялись границы и интенсивность потоотделения. Проба проводилась до лечения и при необходимости в динамике, при одинаковой комнатной температуре (22-24°C), после 15-минутного отдыха пациента. Область потоотделения обрабатывалась 5% спиртовым раствором йода. Спустя одну минуту после обработки на эту зону салфеткой или кисточкой наносили тонким слоем картофельный крахмал. Результаты теста оценивали через 5 минут. При наличии потоотделения визуально наблюдалась окраска обработанной поверхности в синий цвет. Интенсивность окраски (от бледно-синего до сине-черного) коррелировала с активностью потоотделения. Изучение потоотделения проводилось в динамике - до лечения, в процессе лечения и к моменту клинического выздоровления.

При наличии невротических жалоб (несдержанность, раздражительность, часто с потерей самообладания, бессонница, головные боли, потливость, появление красных пятен при волнении) и эмоциональной слабости (жалобы на сонливость, снижение памяти и внимания, утомляемость и плаксивость) больные консультировались невропатологом.

Характеристика вегетативной нервной системы больных локальным гипергидрозом осуществлялась с использованием опросника Вейна.

Для выявления астенического синдрома у больных локальным гипергидрозом руководствовались шкалой астении, предложенной Карвасарским Б.Д. [1].

В открытом контролируемом исследовании больным назначали терапию беллатаминалом (фенобарбитал – 20 мг, эрготамин тартрат – 0,3 мг, сумма алкалоидов красавки – 0,1 мг) в суточной дозе – 61,4 мг. Длительность терапии

составляла 2-е недели. Визит к врачу назначался спустя 2-е недели после начала лечения. Проводили клинический осмотр, определение количества функционирующих потовых желез, выявление вегетативных расстройств и степени выраженности астенического синдрома. После завершения 2-недельного курса лечения препаратами красавки больным назначался гидроксизин (атаракс) в суточной

дозе 25-100 мг, в отдельной дозировке в течение дня. Стандартная доза 50 мг в день (12,5 мг утром, 12,5 мг днем и 25 мг на ночь). Статистическая обработка данных проводилась по критерию Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ жалоб пациентов представлен на диаграмме.

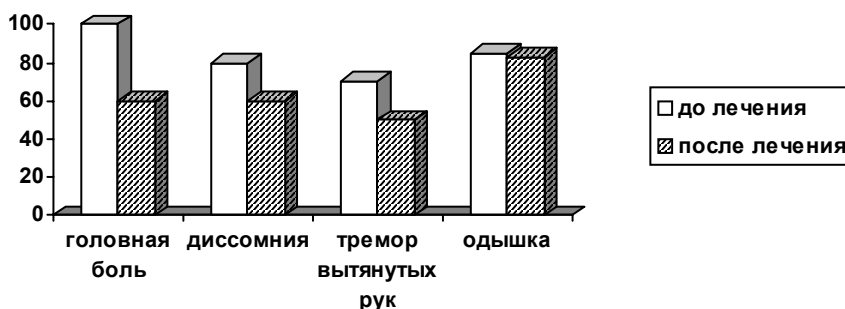


Диаграмма. Вегетативные расстройства больных локальным гипергидрозом

Вегетативные расстройства обнаружены у 75% больных локальным гипергидрозом, частота которых в большинстве случаев коррелировала с наличием астенических расстройств, что позволяет судить об астеновегетативном синдроме.

вания от 6-и месяцев до 1-го года чаще выявлялась гиперстеническая форма астении в отличие от больных с длительностью заболевания от 1-го года до 3-х лет, у которых преобладала гипостеническая форма.

Исследование неврологического статуса у 8-и больных выявило нарушение функциональной деятельности в виде гиперстенической формы неврастении, сопровождающейся вегетативными расстройствами: потливость, тремор, похолодание конечностей, стойкий дермографизм, усиление рефлексов; у 17-и больных - гипостеническую форму неврастении. Таким образом, в 92% случаев имелись функциональные нарушения нервной системы. От длительности заболевания, в основном, зависят форма его проявления и характер неврастенического синдрома. У больных с длительностью заболе-

В результате лечения отмечалось снижение проявлений астенического синдрома у 86% пациентов от общего числа больных, имевших изначальные проявления астении. В 70% случаев регистрировалась нормализация вегетативных функций (по данным опросника Вейна). Под влиянием терапии белладонной и гидроксизинном в течение 4-х недель, у 85% больных, по данным колориметрического определения их функционального состояния, значительно уменьшилось количество функционирующих эккриновых потовых желез, а также интенсивность потоотделения по Минору (таблица).

Таблица. Сравнительные данные о функциональном состоянии эккриновых потовых желез у больных локальным гипергидрозом до и после лечения

Диагноз	Количество больных	Площадь (мм <sup>2</sup> ) внутри зоны отпечатка без функционирующих потовых желез по сравнению с площадью отпечатка (%)			
		здоровая кожа	очаги поражения		
			до лечения	в процессе лечения	к моменту клинического выздоровления
аксиллярный	7	32,7	15,5	20,5	29,5
ладонный	10	30,5	14,3	21,5	28,5
подошвенный	10	31,4	16,1	19,1	26,5

По данным таблицы, при локальном гипергидрозе (при всех его топографических проявлениях) потоотделение в очагах поражения увеличено, в среднем, почти в 2 раза по сравнению со здоровой кожей. К моменту клинического излечения наблюдалась тенденция нормализации потоотделения, хотя нормального показателя не достигало.

Результаты лечения оценивались спустя 24 дня после поэтапного назначения белладонны и атаракса. У 80% пациентов наблюдался стойкий гипогидроз, сохраняющийся, в среднем, в течение 2-х месяцев. У 5-и больных тяжелой формой гипергидроза наблюдалось незначительное потоотделение, которое не нарушало здорового образа жизни. В 2-х случаях отмечено незначительное снижение потоотделения.

В течение всего периода наблюдения (6-8 недель) серьезных побочных эффектов, связанных с применением препаратов, не выявлено.

Таким образом, предложенная схема лечения локального гипергидроза с поэтапным применением препаратов красавки и антигистаминных препаратов характеризуется хорошей переносимостью и существенно улучшает клиническое состояние больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Карвасарский Б.Д. Неврозы. – Изд. “Медицина”: 1980. – С. 58-96.
2. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая дерматология. – М.: 2000. - N1. – С. 101-154.
3. Колесникова А. Косметология. - “Феникс”: 2002. –С. 189-191.
4. Панова О.С. Санчес Е.А., Забненкова О.В. Токсин ботулизма типа А (препарат диспорт) в лечении гипергидроза //

Вестн. дерматол. и венерол. – 2006. - N3. –С. 55-57.

5. Akdeniz S., Harman M. Axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin A exotoxin // IEADV. – 2002. - N2. – P. 171-172.
6. Greenhalgh R.M., Rosengaten D.S. Role of sympathectomy for hyperhidrosis // Br. Med. J. – 1971. - N1. – P. 332-334.
7. Holzle E. Pathophysiologische Aspekte und klinische Erscheinungsbilder der Hyperhidrosis // Hautarzt. – 1983. - N34. – P. 596-604.
8. Moran K.T., Brady M.P. Surgical management of primary hyperhidrosis // Br. J. Surg. – 1991. - N78. – P. 279-283.
9. Rompel R., Sholz S. Subcutaneous curettage vs injection of botulinum toxin A for treatment of axillary hyperhidrosis // IEADV. – 2001. - N3. – P. 207-211.
10. Sato K., Kang W.H, Saga K., Sato K.T. Biology of normal sweat gland function and their disorders // J. Am. Acad. Dermatol. – 1989. - N20. – P. 537-583.
11. Schmdier P., Motatu E., Kiffler H. High-dose botulinum toxin type A for axillary hyperhidrosis // Arch. Dermatol. – 2000. - N136. – P. 1567.

#### SUMMARY

### COLORIMETRIC DETERMINATION OF ECCRINE SUDORIFEROUS GLANDS FUNCTIONAL CONDITION IN CASE OF HYPERHIDROSIS AND THEIR CORRECTION BY BELLADONNA

**Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili Ts.**

*Department of Dermatology and Venereology, Tbilisi State Medical University*

For study of the sweat secretion in 27 patients suffered by local hyperhidrosis method of colorimetric determination of functioning sudoriferous glands number and a Minor's tests were used. The confines and intensity of sweat secretion have been determined. Study was carried out before and during the treatment as well as at the moment of clinical recovery. Revealing of vegetative syndromes was provided by Vein's inquirer. In patients with hyperhidrosis vegetative abnormalities were combined with asthenic disorders. Duration of ill-

ness had impact on frequency and character of neurasthenic syndrome manifestation.

Offered scheme of local hyperhidrosis treatment with staged use of belladonna and antihistaminic preparation “hydroxyzine” (having antimuscarinic action) could be characterized as a well enduring and significantly ameliorative of patient's clinical status.

**Key words:** Colorimetry, sudoriferous glands, belladonna.

#### РЕЗЮМЕ

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭККРИНОВЫХ ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ГИПЕРГИДРОЗЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТАМИ КРАСАВКИ

**Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматологии и венерологии*

Для изучения потоотделения у 27-и больных локальным гипергидрозом использована методика колориметрического определения количества функционирующих потовых желез и проба Минора. Определялись границы и интенсивность потоотделения. Изучение проводилось в динамике - до лечения, в процессе лечения и к моменту клинического выздоровления. Для выявления вегетативных синдромов использован опросник Вейна. Вегетативные нарушения у больных гипергидрозом сочетались с астеническими расстройствами. Про-

должительность заболевания оказывала воздействие на форму его проявления и характер неврастенического синдрома. Предложенная схема лечения локального гипергидроза с поэтапным применением препаратов красавки и антигистаминного препарата гидроксизин, обладающего антимускариновым эффектом, характеризуется хорошей переносимостью и существенно улучшает клиническое состояние больных.

*Рецензент: д.м.н., проф. А.Г. Кацитадзе*

## GROWTH HORMONE (GH) DETERMINATIONS BY RIA AND IFA DURING GH STIMULATION TESTS IN CHILDREN WITH SHORT STATURE

Kvaratskhelia E<sup>1,2</sup>., Metreveli D<sup>1,2</sup>., Koplatadze K<sup>1</sup>., Virsaladze D<sup>1</sup>., Willig R<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, clinic "ENMEDIC"; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University;

<sup>3</sup> Department of Pediatric Endocrinology, Hamburg University Children's Hospital, Germany

Growth hormone deficiency (GHD) as a syndrome comprises multiple pathogenetically distinct entities, which can be grouped into three categories: 1. Disorders related to a primary impairment of secretion of biologically active GH; 2. Disorders involving decreased production of the GH-dependent insulin-like growth factors (IGFs); 3. Disorders in which there is peripheral resistance to IGFs.

The diagnosis of GHD in a child with impaired growth is not a trivial task, because of a large amount of clinical conditions accomplished with growth disorders. Because of episodic circadian pattern of GH secretion the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency is based on the GH biological response to pharmacological stimulation tests [1,3]. However, the assessment of the results after stimulation is difficult: test procedures are not physiologic; the stimulatory potency of secretagogues varies; the responsiveness to tests may be influenced by age, sex and pubertal stage of the patient; truly normative data hardly exist [8,9]. Different commercially available immunoassays yield discrepant results for identical serum samples, with results differing by as much as 250% [4,11] as a consequence of the variations in specificity of the antibodies employed, of different reference preparations of hGH used for calibration of these methods. GH measurements are complicated by the heterogeneous nature of GH [2], as well as by the presence of the GH binding protein in plasma [7]. The GH molecule has several epitopes, binding sites and different assays use different antibodies and therefore the results of GH determinations differ.

Clinicians are more interested in the concentration of biologically active GH that is capable of activating GH receptors in target cells. The most immunoassays determine GH at the immunological but not biological epitopes. A recently developed immunofunctional assay (IFA) uses a monoclonal antibody and growth hormone binding protein (GHBP) to determine GH molecules at the essential epitopes: binding sites 1 and 2. The assay procedure tries to mimic the interaction of GH with its two receptors and thus try to detect biological activity of GH.

We have decided to compare the new Immunofunctional Assay (IFA) with a polyclonal competitive radioimmunoassay (RIA), which is the most widely applied technique for GH measurement and has the best between assay agreements [10,12].

The aim of our study was to establish the diagnosis of growth hormone deficiency in short children, to compare basal and stimulated levels of GH measured with IFA and RIA, to establish the cut-off-levels and normal range for the new method.

**Material and methods.** 32 children (30 males and 2 females) were selected on the basis of clinical and auxological data at the Caucasus Growth Center in Tbilisi. Their mean age was 12,1±3,4 (5,3-23,0) years, in males 7,4 (5,9-9,0) years and in females 12,3 (5,3-23,0) years. The mean bone age of all patients was 8,3±3,0 (3-13,5), in males 7,9±3,4 (4-13,5) years and in females 8,1±1,8 (4,2-6,8) years respectively. Height in boys was 130,3±15,8 (101,7-153,2) cm and in girls 102,2±5,6 (98,2-106,1) cm being below Georgian standards for height in boys by 2,6±1,2 and in girls by 3,3±0,7 SD respectively. All patients underwent insulin tolerance test (ITT, insulin 0,1 IU/kg). 222 sera were measured in duplicate by RIA (SERIA) and IFA (DSL). In addition insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and free Thyroxin (fT4) were evaluated in all patients. Children with peak GH concentration below 10ng/ml in ITT (by RIA) underwent arginin tolerance test (ATT, arginin 0,5g/kg). In this group of children in addition insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and Thyroid stimulating Hormone (TSH) were evaluated. Growth hormone deficiency was diagnosed if GH could not be stimulated more than 10ng/ml (by RIA) in both of the tests. All laboratory investigations were carried out at Children's hospital of the University in Hamburg, Germany.

**Results and their discussion.** Investigated children were divided into 2 groups after ITT: I group (n=20) with peak GH concentration < 10ng/ml, II group (n=12) GH > 10ng/ml in ITT. Children in I group were suspected to have GHD, this diagnosis was excluded in II group. The mean RIA-GH, IFA-GH and the mean IGF-1 concentrations were significantly different in these groups (p<0,001).

6 of 20 patients have severe GHD (mean RIA-GH concentration 1,03±0,6ng/ml by RIA, 0,3±0,1ng/ml by IFA), IGF-1 levels were also extremely low in these patients (8,2±9,5ng/ml). The coefficient of variation in Intra- and Inter-assay was of 1,4 to 4,5% and 4,7 to 7,0% for RIA and of 2,7 to 14,3% and 10,9 to 12,3% for IFA, respectively.

Comparison of mean minimal and mean maximal RIA-GH with IFA-GH concentrations revealed a good agreement ( $R^2=0,89$ ;  $R^2=0,93$ ,  $p<0,001$ , fig. 1,2).

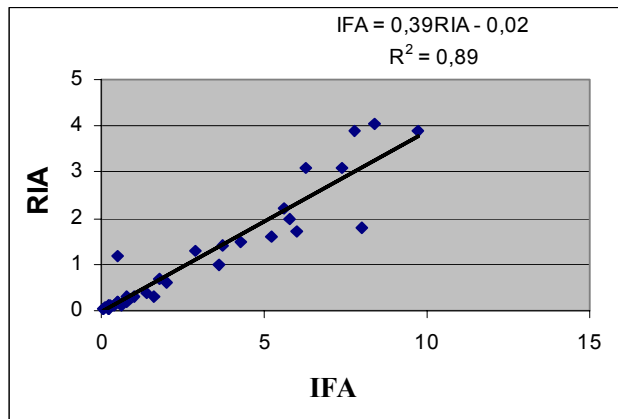


Fig. 1. Regression Analysis of mean minimal RIA-GH and IFA-GH by ITT ( $p<0,05$ )

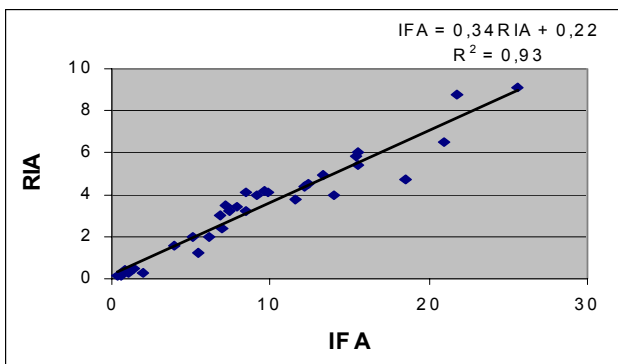


Fig. 2. Regression Analysis of mean maximal RIA-GH and IFA-GH by ITT ( $p<0,001$ )

Regression coefficients show excellent correlation between RIA and IFA results ( $R^2=0,73-0,95$ ) at all levels of ITT. How-

ever, the mean peak GH values between RIA and IFA were significantly different ( $p<0,0001$ ), IFA-GH results were 2,7 times lower than RIA-GH at all levels (calculation factor ranged from 2,6 to 2,9 at different levels) of ITT (fig. 3) and this relation of mean minimal and mean maximal IFA and RIA results expressed in percent is shown on figure 4.

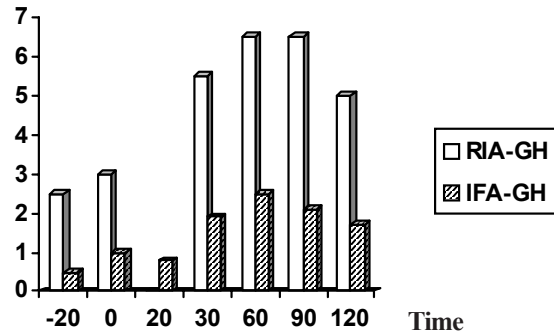


Fig. 3. Mean GH concentrations by RIA and IFA at all levels of ITT

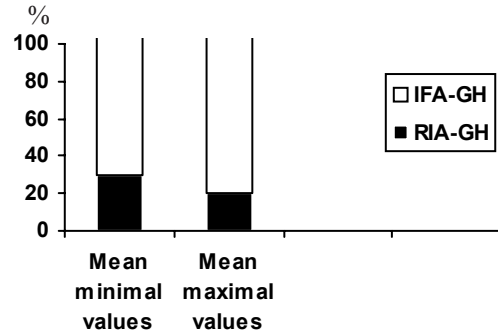


Fig. 4. The Relation of mean minimal and mean maximal RIA-GH and IFA-GH results by ITT (%)

3,7ng/ml of GH concentration by IFA was equal to 10ng/ml by RIA (cut-off-level). However, 5 patients with borderline RIA-GH concentrations near 10ng/ml showed higher values in IFA-GH of 4,2ng/ml (individual cut-off-level (table).

Table. Calculated cut-off-level based on the borderline patients

Patients	RIA(ng/ml)	IFA(ng/ml)
M.J.	9,2	4
L.T.	9,6	4,2
O.B.	9,9	4,1
A.K.	8,4	3,2
N.S.	8,4	4,1
Mean	9,1	3,9
Calculated	10	4,2

Arginine tolerance test (ATT) was performed in 11 children from I group. In 7 children GHD was diagnosed definitely (mean maximal GH concentration  $3,7\pm 2,7$ ng/ml), in 4 children GHD was ruled out ( $23,7\pm 14,4$ ng/ml), ( $p<0,01$ ).

We performed this study to diagnosis GHD in 32 children with short stature, to compare the results of GH determination by new designed IFA and by RIA which has best between assay agreements and to calculate the cut-off-level for the new method. According to assay design the abso-

lute values of RIA-GH and IFA-GH concentrations during ITT were significantly different; a cut-off-level of 3,7ng/ml was calculated for IFA equal to cut-off-level of 10ng/ml by RIA. IFA-results were on average 2,7 times lower, than RIA results at all blood levels of ITT and in all children with short stature due to GHD or other reasons. Our investigation demonstrate the same relation and excellent correlation of IFA and RIA results, i.e. biologically and immunological active GH molecules in all children [11]. That characterizes the new assay as a suitable approach for clinical routine use on the one hand and standard immunoassay as method providing information on the biologic activity on the other hand. An IFA has no substantial advantages over the RIA in this cohort of children with short stature [6].

This study was supported by Grandis Biotech and by DAAD, Germany.

## REFERENCES

1. Ayuk J., Sheppard M.C. Growth hormone and its disorders // *Postgrad Med J.* – 2006. – N 82(963). – P. 24-30.
2. Baumann G. Growth hormone binding proteins and various forms of growth hormone: implications for measurements // *Acta Paediatr Scand Suppl.* – 1990. – N370. – P.72-80.
3. Bayle M., Chevenne D., Dousset B., Lahlou N., Le Bouc Y., Massart C., Noel M, Porquet D., Salles J.P., Sault C., Souberbielle J.C. SFBC de la section “Evaluation des dosages des parametres de l’axe somatotrope”. Recommendations for the standardization of growth hormone assays // *Ann Biol Clin (Paris).* – 2004. – N 62(2). – P. 155-63.
4. Granada M.L., Sanmarti A., Lucas A. et al. Assay-dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children // *Acta Paediatr Scand Suppl.* – 1990. – N370. – P. 63-70.
5. Hermanussen M., Kalatozishvili P., Willig R.P., Zabranski M., Pagava Y. ფიზიკური განვითარების ნორმატივები ქართველ ბავშვთა და მოზარდთა პოპულაციისთვის // *საქართველოს სამედიცინო მოამბე.* – 2005. – 1-2. – დანართი 1. – გვ. 51-57.
6. Mauras N., Walton P., Nigar M., Welch S., Rogol A.D. Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of an immunofunctional assay // *Pediatric Research.* – 2000. – N48. – P. 614-618.
7. Popii V., Baumann G. Laboratory measurement of growth hormone // *Clin Chim Acta.* – 2004. – N 350(1-2). – P. 1-16.
8. Ranke M.B. Diagnostics of endocrine functions in children and adolescents // Heidelberg. – Leipzig: 1996. – N448. – P. 128.
9. Ranke M.B., Haber P. Growth hormone stimulation tests. // In: Ranke M.B. (Hrsg.) *Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents.* – J & J Verlag. - Mannheim: 1992. – P. 61-751.
10. Strasburger C.J., Bidlingmaier M. How robust are laboratory measures of growth hormone status? // *Horm Res.* – 2005. – N64. – Suppl 2. – P. 1-5.
11. Strasburger C.J. Methods in determining growth hormone concentrations: an immunofunctional assay // *Pediatrics.* – 1999. – N 104(4 Pt 2) – P. 1024-8.
12. Thorner M.O., Bengtsson B.A., Ho K.Y. et al. The diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) in adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – N80. – P. 3097-8.

## SUMMARY

### GROWTH HORMONE (GH) DETERMINATIONS BY RIA AND IFA DURING GH STIMULATION TESTS IN CHILDREN WITH SHORT STATURE

Kvaratskhelia E<sup>1,2</sup>., Metreveli D<sup>1,2</sup>., Koplatadze K<sup>1</sup>., Virsaladze D<sup>1</sup>., Willig R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, clinic “ENMEDIC”;  
<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>3</sup>Department of Pediatric Endocrinology, Hamburg University Children’s Hospital, Germany

Growth hormone deficiency (GHD) as a syndrome comprises multiple pathogenetically distinct entities caused by disorders of secretion or peripheral action of growth hormone (GH). Confirmation of the diagnosis of GH deficiency in children is based on provocative testing for human growth hormone (hGH). Immunofunctional assay (IFA) allows quantitation of only biological active GH forms in circulation.

The aim of this study was to compare the results of GH determinations by radioimmunoassay (RIA) and IFA, and to establish cut-off-levels for IFA in insulin tolerance test (ITT). We have investigated 32 children (30 males and 2 females) with short stature. All patients underwent insulin tolerance test (ITT), GH was measured in duplicate by radioimmunoassay (RIA, Seria) and IFA (DSL). Children with peak GH concentration below 10 ng/ml in ITT (by RIA) underwent arginin tolerance test (ATT, arginin 0,5g/kg). The correlation between the results of growth hormone determination by radioimmunoassay and immunofunctional assay was excellent and cut-off-level in stimulatory test was established for the immunofunctional assay.

**Key words:** growth hormone deficiency, immunofunctional Assay, radioimmunoassay, diagnosis, stimulatory test, cut-off-level, growth hormone determination.

## РЕЗЮМЕ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГОРМОНА РОСТА В СТИМУЛЯЦИОННЫХ ПРОБАХ РАДИОИММУНЫМ И ИММУНОФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ У ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Кварацхелия Е.Н<sup>1,2</sup>., Метревели Д.С<sup>1,2</sup>., Коплатадзе К.Г<sup>1</sup>., Вирсаладзе Д.К<sup>1</sup>., Виллиг Р.П<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, клиника “ЭНМЕДИЦ”; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, отделение эндокринологии; <sup>3</sup>Гамбургский университет, детский госпиталь, отделение детской эндокринологии

Синдром дефицита гормона роста (ГР) включает множество патогенетически различных состояний, вызванных нарушением секреции или периферического действия ГР. Стимулирующие тесты являются основными лабораторными методами для установления диагноза дефицита ГР у детей с задержкой роста. Недавно изобретенный



Strasburger-ом иммунофункциональный метод позволяет определить количество биологически активной формы циркулирующего ГР.

Целью нашего исследования явилось сравнение данных определения концентрации гормона роста, полученных иммунофункциональным и радиоиммунным методами и установление предельного уровня концентрации гормона роста для иммунофункционального метода в стимулирующем тесте с инсулином.

Нами были исследованы 30 мальчиков и 2 девочки с задержкой физического развития. Во всех случаях был проведен

стимулирующий тест с инсулином, ГР был определен радиоиммунным (SERIA) и иммунофункциональным (DSL) методами. Детям с пиковой концентрацией ГР в инсулиновом тесте <10нг/мл был проведен стимулирующий тест с аргинином. В результате проведенного нами исследования выявлен высокий показатель корреляции между вышеуказанными методами и установлен предел нормальной концентрации гормона роста в стимулирующих пробах для нового иммунофункционального метода.

*Рецензент: д.м.н., проф.К.И. Пагава*

*Научная публикация*

---

## INHIBITORS OF THE KININ SYSTEM AS AN ALTERNATIVE METHOD OF PREVENTION OR REDUCTION REPERFUSIVE DAMAGES WITHIN THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIUM INFARCTION

**Korotkov A<sup>1</sup>., Kistauri A<sup>2</sup>., Korotkova A<sup>3</sup>., Jibladze M<sup>2</sup>., Guchua E<sup>1</sup>.**

*<sup>1</sup>Institute of Therapy, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>3</sup>Polyclinic N131, Moscow, Russia*

Thrombolytic therapy (TLT) is an alternative to the existing pathogenetically directed methods of treatment of myocardial infarction (MI). Although improvement in methods of MI treatment by using new thrombolytic preparations does contribute to the reduction of fibrinolytic hemorrhages, these methods do not, essentially, result in reduction of such grave complications of revascularization as reperfused intramyocardial haemorrhages (RPIMH). Hemorrhages determine expansion of the infarction zone (IZ) and frequently lead to rhythm disturbances. Previously, recommended thrombogenesis processes in the IZ directed internists toward TLT initiation at the earliest possible stage. To maximally avoid reperfusion damages (RD) of myocardium, the time of revascularization in this study was reduced to 2-3 hrs (hrs) from the onset of an acute anginous attack (AAA). Besides, first relatively safe attempts of TLT at pre-hospital stage were made and that permitted the reduction of the time of T onset by 1-1,5 hrs. This earlier treatment should achieve a more favourable clinical course of the disease and stop the development of ischemic necrosis and arrest AAA in more than a half of patients at pre-hospital stage [31]. However, the authors of the cited

work did not achieve significant differences in frequency and character of heart rhythm disturbances in TLT at pre-hospital and in-hospital stages. Successful fight for the maximum preservation of the acutely ischemized myocardium (AIM) function started in the 70's of the past century, when a negative effect of pathologic activation of KKS on AIM, that resulted in increase in vascular wall permeability and myocardial stroma edema. Besides, positive effect of KKS inhibitors on diminishing pain syndrome and cardiogenic shock manifestation was registered [26,27,32]. Thus, in the first series of experiments on 130 dogs with 2-4-hrs in the AIM reperfusion model and preliminary administration of KKS inhibitors we observed pronounced decrease in ischemia and amelioration of contractility and haemodynamic functions of the heart. Morphological and electron-microscopic investigation of biopats of reperfused ischemized myocardium revealed dissociation of myocardial fibbers with stroma edema and blood element extravasations, matrix clearing, mitochondria crist destruction, reduction in ability of fragmented sarcoplasmic reticulum to absorb Ca in an ischemic zone [13,14,28,18] (fig.5). At the same time, when CH was infused within 30 min post acute ischemia devel-

opment, extravasates were absent and the number of functioning capillaries was increased in reperfusion. Under the conditions of retrograde blood supply maintenance, hypokinesia was reduced, it was reflected in an increase in contractility of glycerized muscle fiber bundles and Veraguta index [14,10]. Finally, a satisfactory state of sarcoplasmic reticulum and mitochondria was registered in 2-hrs ischemia, while not very pronounced changes were observed in 4-hrs ischemia. A considerable supplement to the received results of the favourable effect of KKS inhibitors is an increase in macroerges carrying energetic charge and a significant maintenance of the structure and function of AIM. Backed by research indicating that early injection of KKS inhibitors led to the prevention or sharp decrease in RPIMH, new methods of AIM thrombolytic and surgical revascularization [11,13,15] were developed.

The aim of our work is to study the ability of KKS inhibitors to prevent early disturbances of microcirculation in an ischemic zone and to reduce reperfusion damages in subsequent thrombolysis.

**Material and methods.** 104 patients with acute large focal infarction (age range - 34-67 yrs, mean age 53,6±7,4 yrs) were allocated to 4 groups, based on the time of TLT onset. Gr. 1 patients, n=23, received heparin injections, (10 000 IU intravenously in spurt) followed by Contrycal (50 000 ATpE for 5 minutes) within the first 2 hrs post AAA onset. TLT (Streptase 1 000 000 IU) was initiated in 1-1,5 hrs after Contrycal infusion – the period of time necessary to reduce the inhibitory effect of the preparation on the increase in fibrinolytic activity. Gr. 2, n=21, received early isolated TLT not later than 2-2,5 hrs post the AAA. Thus, TLT was initiated simultaneously in Gr. 1 and 2 with a slight

advantage of an early start for isolated TLT. In Gr. 3 (n=21) isolated TLT was initiated later, 3-6 hrs., post the onset of AAA. Gr. 4 (control, n=40), was treated conventionally with nitrates, analgesics, B-adrenoblockers, antiaggregants, calcium antagonists, and metabolic preparations, that were also used in the other groups. Six hrs post TLT termination, heparinisation was initiated that continued for 5-7 days (5000 IU every 4-6 hrs). Some fragments of our previous experimental studies were used for more optimal and objective evaluation of KKS inhibitors, anticipate T basis therapy against microcirculatory disturbances. Myocardium contractile function was assessed in glycerolized muscle fibers on Mingographe 8 (Siemens) by the Veragut's index. All statistical tests were two-sided; p≤0,05; and results were statistically significant.

**Results and their discussion.** Table 1 summarizes the changes in clinical criteria and AIM complications when isolated TLT, and T associated with KKS inhibitors were used. An optimum, statistically evident antianginal effect was registered in Gr.1 after CH infusion. In Gr.2-4 AAA were arrested with narcotic preparations. The frequency of ventricular extrasystols was reduced when CH was injected. They disappeared on day 5-7. In Gr.2 and 3, together with the decrease in ventricular extrasystols frequency caused by antiarrhythmic agents, we observed new rhythm disturbances that coincided in time with the onset of reperfusion. The optimal results of treatment of cardiac insufficiency, manifested by congestive phenomena in lesser circulation, were observed in Gr.1 and 2. Cardiac insufficiency signs in Gr.1 patients disappeared by the end of week 1. Table 1 shows obvious positive effect of early CH infusion on the frequency of reperfusion arrhythmias and, to some extent, on the severity of MI clinical course.

Table 1. Changes in clinical criteria and AIM complications when using isolated TLT and T against the background of KKS inhibitors

Symptoms and complications		I group n=23	II group n=20	III group n=21	IV group n=40
Anginous attack	a	23 (100%)	20 (100%)	20 (95%)	38 (95%)
	b	5 (21,7%)	10 (50%)	13 (62%)	24 (60%)
	c	3 (13%)	4 (20%)	11 (52%)	21 (52,5%)
Rhythm disturbances	a	9 (39,1%)	10 (50%)	11 (52%)	20 (50,7%)
	b	4 (17,4%)	9 (45%)	10 (47,6%)	21 (52,5%)
	c	0	5 (25%)	7 (33,3%)	13 (32,5%)
Cardiac insufficiency	a	4 (17,4%)	9 (45%)	11 (52%)	19 (47,5%)
	b	2 (0,7%)	4 (20%)	10 (47,6%)	12 (30%)
	c	0	2 (10%)	7 (33,3%)	12 (30%)
Dressler syndrome		1 (4,3%)	3 (15%)	5 (23,8%)	8 (20%)
Mortality		0	0	2 (9,5%)	4 (10%)

a – before treatment, b – after treatment, c – 5-7 days after treatment

Dynamic changes of Q wave on ECG (fig. 1) reflect more clearer differences in thrombolysis efficiency between Gr. 1 and 2.

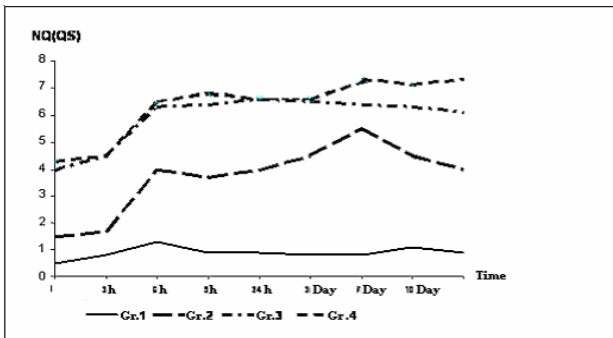


Fig. 1. Dynamic changes of Q wave on ECG

In Gr.1 a maximum (by 11,5%) increase in Q wave amplitude was registered by hrs 6 from the treatment onset, the initial level being reached by hrs 24; while in isolated TLT, the 30% Q wave increase was reached by hrs 6 and it was raising until day 7. Increase in Q wave amplitude in Gr. 3 and 4 was identical during first 6 hrs, and continued to raise until day 7 and 10 of MI, respectively, which clearly indicates to further progression of necrotic processes in myocardium. In TLT, with the administration of KKS inhibitors, a slight increase in Q wave can be explained by minimum disturbances of microcirculation if TLT is initiated at an early stage. When T is isolated, a significant increase in Q wave, already 6 hrs post T initiation, is associated with sharp activation of KKS, RPIMH, and myocardial stroma edema. Still more pronounced necrotic processes in AIM, when TLT is initiated late, are caused by depletion of plasminogene pools and decrease in fibrinolytic activity [17,20]. No significant attention was paid to the evaluation of ST segment dynamics on ECG (fig. 2) when the severity of ischemic damage was assessed.

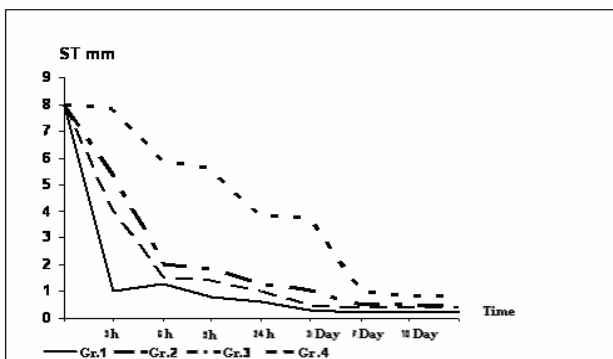


Fig. 2. Dynamic changes of ST segment on ECG

It is expressed by a blood supply restoration in the IZ. We can judge that the informative ability of ST segment is low by how promptly it approaches the isoline in the

first 3 groups. In Gr. 2 and 3 we observed significant increase in Q wave post TLT initiation. Taking into account the above changes in Q wave and ST segment on ECG of patients with AIM on TLT (fig.1 and 2), it would be not less interesting to study the dynamics of ECG criteria in comparison with the of fermentative activity (myoglobinemg) changes during CH infusion in pre-hospital stage (PHS) when it is not followed by TLT (16). As to AQ dynamics (fig.3), no significant changes were observed in Gr.1 patients, in whom CH infusion was initiated early, during first 2 hrs post on-set of acute episode, while in Gr.3, were KKS inhibitor infusion was initiated late, AQ decrease was evident ( $p < 0,05$ ).

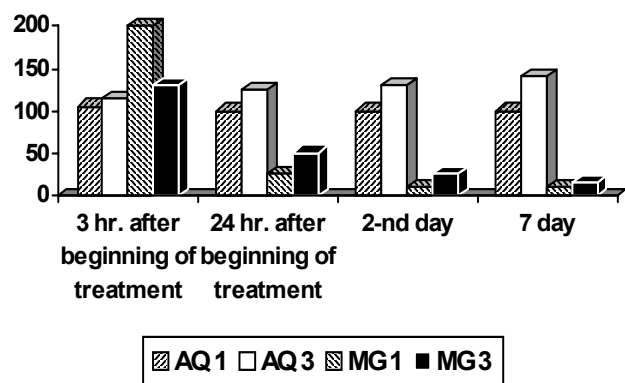


Fig. 3. Correlation of AQ dynamics and myoglobine activity in the patients of the 1-st (AQ1, Mg1) and the 3-rd group (AQ3, Mg3)

In Gr.1 evident decrease in  $\Sigma$ ST was observed already 3 hrs post CH infusion initiation, it was more pronounced in 24 hrs ( $p < 0,001$ ), and even stronger on day 2 of the treatment. As to  $\Sigma$ ST dynamics on background of late CH infusion, here we also observed evident ST-segment decline to isoline 24 hrs ( $p < 0,05$ ) and 2 days ( $p < 0,001$ ) post treatment initiation. When CH infusion was initiated late we observed positive dynamics of  $\Sigma$ ST together with evident rise in AQ (see the draft). Data on MG fermentative dynamics also shows that ST lacks informative ability if we need to estimate effectiveness of CH, when infusion is initiated late (fig. 4). Though the fact that early infusion of CH that continued during a week prevented development of necrosis in ischemic myocardium is quite positive. It may be explained by absence of reperfusion and preventive effect of CH that increases permeability of vessel walls and RD; it was demonstrated in the present work, when TLT was associated with CH. Elevated MG and MBCPK concentrations together with significant decrease in myocardial ischemia registered on pre-cardiogram (a “hollow out” effect) confirm the ability of KKS inhibitors to improve retrograde blood supply in ischemic zone, when CH in PHP are infused.

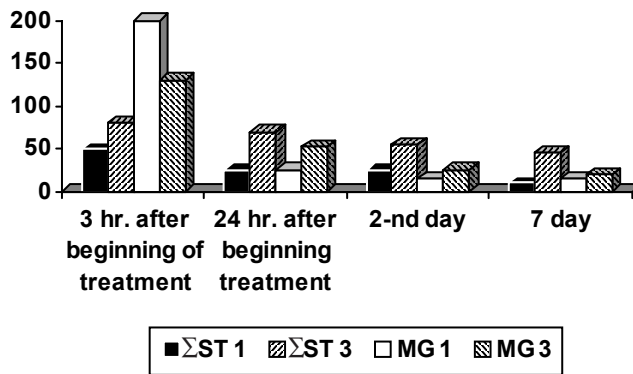


Fig. 4. Correlation of  $\Sigma$ ST dynamics and myoglobin activity in the patients of the 1-st ( $\Sigma$ ST 1, Mg1) and the 3-rd group ( $\Sigma$ ST3, Mg3)

According to [5], “the probability of cardiac decompensation development is directly related to the size of lesion foci; the mass of damaged myocardium, to some extent, may be extrapolated to cases of cardiorrhesis.” While doing this, it is important to determine whether there is any relationship between the degree of cardiac decompensation, severity of reperfusion syndrome, and cardiorrhesis. What is the main cause of this complication? If it is largely determined by the severity of reperfusion syndrome, then early correction of microcirculation disturbances in the IZ by CH administra-

tion becomes still more important. Thus, hystomorphologic investigations of biotates, obtained in our earlier experiments on isolated T and significant RD, revealed disconnection of myocardial fibers, development of hemorrhageous MI and creation, to a certain degree, conditions favourable for cardiorrhesis. Thus, today RPIMH correction still remains urgent, for reduction and expansion of the zone of ischemic damage as were mentioned in earlier studies by other authors [29,30]. It is especially important to mention here the contribution of [7], who showed that in efficient intracoronary TLT, which is associated with restoration of coronary artery permeability, necrosis mass increases 1,8 times, while in inefficient and conventional therapies, it increases 1,2- and 1,4 – times, respectively. The sooner TLT is initiated, the greater is the reduction of the volume of myocardial damage, although it does not completely prevent RP. In this situation data on further enhancement of KKS activation in MI due to thrombolytics administration, which causes increase in fibrinolytic activity, deserves special attention [1]. Based on this, early isolated T with Streptase has high fibrinolytic activity, and T determines still higher KKS activation, increase in RP, and expansion of the IZ. Initiation of TLT and PHP in the first 2 hours of post acute condition development already has to deal with the rise of pathological KKS activation with significant statistically reliable rise of kallikrein ( $p < 0,01$ ) in comparison with healthy persons (table 2).

Table 2. Changes in some kallikrein-kinin system indices under treatment with isolated thrombolysis and preliminary infusion of KKS inhibitors

		Healthy persons n=40	n	Outcome	1,5 hour after contrycal and heparin	1 hour after trombolysis	4 hour after trombolysis	1 day	5 day	Discharge
A	Prekallikrein l/ml	334±1,46	10	243,17±3,47	243,46±3,39	240,54±4,32	233,46±4,40	292,88±4,27***	323,59±3,70***	334,56±3,11***
	Kallikrein l/ml	14,06±0,32	10	25,6±0,91	14,63±0,52***	19,21±0,40***	21,22±0,40**	17,49±0,48***	15,88±0,2***	15,11±0,27***
B	Prekallikrein l/ml	334±1,46	8	219,75±0,80		210,5±0,76***	207,93±0,74***	214,81±0,82**	292,78±4,0***	326,42±3,19***
	Kallikrein l/ml	14,06±0,32	8	22,55±0,63		23,67±0,57	24,78±0,54*	16,95±0,48***	14,95±0,42***	14,46±0,14***
C	Prekallikrein l/ml	334±1,46	13	196,27±2,55		193,78±2,50	190,05±2,33	200,93±2,07	232,91±8,79***	291,24±7,36***
	Kallikrein l/ml	14,06±0,32	13	28,20±0,86		30,18±0,84	31,6±0,883	25,78±0,78	21,32±0,82***	19,19±0,69***
D	Prekallikrein l/ml	334±1,46	18	184,63±1,25			182,84±1,28	198,61±1,26**	209,13±1,33***	294,17±1,89***
	Kallikrein l/ml	14,06±0,32	18	26,1±0,84			27,18±0,87	23,89±0,68	21,43±0,53	17,87±0,61

Changes in prekallikrein and kallikrein indices: A-under trombolysis with the use of contrycal and heparin; B-under early isolated thrombolysis; C-under late isolated thrombolysis; D-under traditional therapy. Dares are given in the international kallikrein unit (I.K.U.) \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

In pathogenetic mechanisms of the development of RD in AIM following factors play an essential role: 1. Revealing of early pathological activation of KKS, with increase in permeability of a vascular wall and presence of RD. 2. Revealed in experiment on model AIM perfusion extravasation of uniform elements of blood and its prevention on a background of introduction of CH. 3. Co-active commu-

nication of fibrin and kallikrein-kinin systems of blood at patients with early isolated T and increase in the maintenance (contents) kallikrein under influence during T moment with high fibrin activity. 4. Substantial growth of a wave and the pick Q areas of electrocardiograms testifying to occurrence RD and AIM necrotisation at early isolated T and prevention RD at TLT on a background of CH,

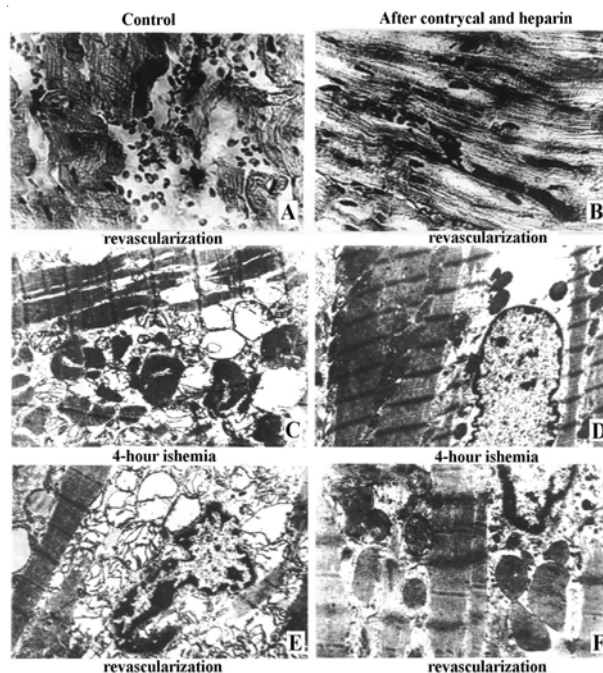
with absence or insignificant increase in a wave Q, with subsequent positive dynamics. 5. Prevention of RD in conditions with previous thrombolytic therapies of KKS inhibitor infusion. Mechanism of RD in TLT, described here, can be, with great probability, extrapolated to such surgical procedures as aorta-coronary shunting (ACS) and coronary angioplasty (CAP), as AIM and pathologic activation of KKS are underlying conditions in the pathologies. In this connection, new perspectives of prevention and managements of complications are suggested. Isolated T was followed by subsequent rise in kallikrein concentration; after CH infusion in Gr. 1 patients we observed statistically evident ( $p \leq 0,001$ ) drop in kallikrein and decrease in pathological KKS activation associated with deterioration of ischemia and heart muscle damage. There is an obvious advantage of preliminary CH infusion for the clinical course of the disease, and ECG data obtained, when KKS inhibitors were administered in T, made it evident that TLT without preliminary CH infusion was less effective. At the same time early CH infusion significantly suppresses pathologic activity of the kinin system and prevents the development of RPIMH. Besides, infusion of KKS inhibitors diminishes myocardial ischemia and impedes the lipid peroxygenation (POL) in post AIM reperfusion by activating capillary flow and increasing the retrograde blood supply. According to [23] the destruction of cardiomyocyte membranes occurs due to combined effect of stress, acute myocardial ischemia, and its re-oxygenation. Thus, it appears possible to prevent POL activation by infusing KKS inhibitors. In order to obtain optimal results of blood circulation restoration in AIM, early CH infusion [19,12] must precede emoxipin or histochrom administration, followed by TLT. Clinical trials on comparative assessment of TLT and CAP, led by large Cardiological Clinics, revealed that in CAP the degree of blood supply restoration in infarction-connected arteries (ICA) was higher, number of re-occlusions was lower, and the course of the condition was more favorable. Besides, in CAP, activation of thrombocyte aggregation and adhesion, when intima was ruptured and fibrin deposited in the damage site, the threat of thromb formation was observed [25]. The authors do not exclude the possibility of using stent s in combination with antithrombocytic drugs that adsorb on the vessels walls to prevent restenosis. One of the most effective ways to eliminate stent restenosis is balloon dilation [3,24]. The disadvantages of TLT are residual thrombosis and ICA stenosis, coronary artery re-occlusion, and hemorrhagic complications. Both, CAP and coronary stenting (CS) are not free from complications, that are typical not only for the procedures itself (such as intima dissection, elastic slumps of vessel walls, coronary artery occlusion and CAP resulting from displacement of an atherosclerotic plaque, and in CS- re-stenosis of the stent) [2,8,9,22]. Besides, mentioned above endovascular procedures are inevitably associated with pathologic KKS activation and, as a consequence, RD, when AMI is present. For the heart chronic coronary disease the main problem is

the realization of CAP within two hours in order to prevent a possible myocardium infarction in the case of temporary occlusion of the stenosis coronary artery (CA) by the catheter at the time of CA distension. But the same procedure in the conditions of acute myocardium infarction becomes longer during acute ischemia. This prolonged time inevitably leads to a new serious complication connected with pathological activation of the KKS, an increase of the permeability of the vascular wall, the appearance of RPIMH and an edema of the myocardial stroma. The gravity of the RD depends on the duration of acute myocardium ischemia and a diameter of the infarction-dependent artery. The situation becomes threatening under the effect of the above-described mechanism of RD during the stenting of the narrowed site of the main trunk of the left coronary artery when the effective restoration of the coronary blood flow in the actually damaged coronary channel pathologically activated by the KKS leads to a sharp blood overflow of the myocardial stroma, grave cardiac insufficiency, and cardiogenic shock.

From the above-described position, we attach interest to data of [21] on the results of the stenting of 107 patients with a damage of the left coronary artery trunk. Of the 107 patients, 24 patients (22,4%) had acute coronary syndrome (ACS) and 87 (77,6%) had stable stenocardia. It should be noted that the intervention from the standpoint of blood supply restoration (BSR) turned out to be successful in 92,6 and 96,4% of all cases. The hospital mortality Gr.1 (patients with ACS) was 37,9%, while in Gr.2 it was 3,6%. It can be assumed with confidence that despite a successful endovascular procedure, high mortality in ACS was caused by considerable RPIMH and myocardial stroma edema. We think that similar cause of failure is demonstrated in the paper of [4]. Of 50 patients with the damage of the main trunk of the left coronary artery, six patients had ACS. Although the angiographically proved 100% success of the intervention, three of six patients with ACS progressed to cardiogenic shock (CSh) that developed as a consequence of acute MI. In such cases effective and uncomplicated CS is possible only if CH infusion is initiated at the earliest possible stage together with decrease in permeability of vessel wall and RD prevention. Advances in TLT due to creation of new generation drugs (alteplasa, tenecteplasa, piralasa, etc.), various combinations of TLT and CAP, and changes in adjuvant antithrombolytic therapy promote improvements in T [6]. Though, we doubt that TLT improvement in accelerating T and increase in its effectiveness consisted in early combined use of TLT in PHS with the following CAP at the in-hospital stage. The maximal effect of combined TLT and CAP may be achieved only with preliminary CH infusion in PHS, followed by non-complicated (and it is the best condition) intracoronary T and in case of necessity, the performance of the endovascular procedure. The TLT improvement consists

in preliminary infusion of KKS inhibitors, supporting as well the suppression of coagulation system activity and relieving the lysis of thrombus. Even more, CH infusion significantly improves the use of all the other methods of blood supply restoration IDS. With KKS inhibitors infusion, more time is available before the onset of irreversible changes development and more indicators are provided for effective PHS and CAP surgeries with less reperfusion complications. Given these results, the “time of TLT”, which is gradually being replaced by the future “coronary angioplastics time” for the citizens of rural areas, should forever be the method of choice. Successful implementation of TLT in rural areas became possible due to the ability of KKS inhibitors to prevent RD and life threatening rhythm disturbances in the PHS. The residual stenosis may be eliminated in the “cold” post-infarction period with the CAP use in cardiac surgery clinics. Publications deserve attention that indicate there is a preference for CAP in the acute stage of MI (compared to isolated T), especially if it is complicated by cardiac shock [2,22,25]. Survival, in such cases, was to a great extent related to the earliest possible restoration and stabilization of blood circulation, when the mechanical re-canalization in the CAP treatment was often used. In perspective, based upon previous experiments, even more convincing results in prevention and correction of cardiogenic shock in AMI can be achieved by early CH infusion that has strong antiangial effect, suppressing the activity of blood kinin and coagulation system that impede microcirculation and RD and edema of myocardial stroma. KKS inhibitors have also the ability to activate the capillary bed, which results in increased retrograde blood supply associated with reduction in myocardial ischemia, improvement in contraction and haemodynamic functions and, at last, inhibition of POL [12,13,16].

In conclusion it should be noted that the effectiveness of AIM reperfusion method prove to be insufficient due to RPIMH, that cause microcirculation disorders and necrotisation of AIM. To our regret, it should be stated that to assess the final revascularization results adequately and objectively is impossible because the Q wave on ECG, an extremely important criterion for the myocardial infarction process, is not used during the examination of patients. In this connection, retrospective evaluation of the effectiveness of TLT and traditional therapy should be considered in light of the use of the Q wave on ECG in order to recognize inevitability of AIM at isolated T. The first approbation of TLT in cardiac shock will reveal obvious advantages of this method of revascularization in restoration of AIM structure and function. We think that the only method against RD is early infusion of KKS inhibitors. Their effectiveness was demonstrated on all levels using clinical indices, electrocardiographic criteria that were compared to dynamics of myoglobin fermentative activity, and MB CFK, morphological, and electron-microscopic data (fig. 5).



**A.** Spreading of myocardial fibres, extravasations of forming elements of blood, a hypostasis of myocardial stroma. **B.** Several functional activity of a capillary channel, absence of extravasates. **C.** Vacuolization and swelling of mitochondria with an enlightenment matrix and destruction of crist, expansion of sarcoplasmic reticula channels. **D.** Small swelling of mitochondria with preservation of ultra structure of myocardiocytes. **E.** Significant, even more expressed destructive changes of mitochondria and sarcoplasmic reticules, a sharp defragmentation of a nucleus, a hypostasis of mitochondrial stroma, testifying about expressed RD. **F.** Moderate swelling of mitochondria with insignificant deformation of a nucleus

**Fig. 5.** Morphological ( A-B ) and electron-microscopic ( C-F ) changes of biopsy material at sharp 4-hour ischemia of a myocardium

Shortcomings of existing methods of blood supply restoration in AIM are connected to underestimation of the role of pathologic KKS activation in disturbances of structure and functions of AIM. In order to avoid the disturbances in the first place, attention needs to be given to the microcirculatory and RD by infusing KKS inhibitors in the PHS and not the TLT alone. Without the preliminary infusion of CH, the TLT causes further elevation in pathologic KKS activation under the influence of increasing fibrinolytic activity, the edema of myocardial stroma and increase in necrotic mass of myocardium. This treatment is essential to their prevention [20,12]. In its recommendations the European Society of Cardiologists (2003) considers “mechanical and pharmacological reperfusion of the infarction-dependent artery as absolutely proven, adequate and effective methods for the acute coronary syndrome with

ST elevation.” They believe that wide practical application requires a more detailed consideration of advantages and shortcomings of these methods, and these shortcomings are considerable [33]. From the standpoint of shortcomings of the methods, the opinion of F. Van de Werf [33] is that “the routine installation of stent in patients with AMI decreases the necessity of following revascularization, but is not connected with a considerable decrease of lethality or reinfarction development incidence” and this is of considerable importance in the present context. The inevitability of the appearance of intramiocardial hemorrhages in early isolated thrombolysis is not yet recognized widely. Serious perspectives of increasing the effectiveness of TLT and CAP can be achieved by early infusion of CH in the pre-hospital stage with the aim to prevent RPIMH.

The optimal TLT effect, together with early infusion of KKS inhibitors is caused by suppression of pathologic KKS activation, results in the decrease of vessels wall permeability, aversion of significant decrease of RPIMH, and in the majority of cases, the elimination of angial pain, rhythm disorders, and signs of cardiac deficiency in patients with acute myocardial infarction. Early isolated thrombolysis together with pathological KKS activation is more often characterized by a less favorable clinical course of myocardial infarction, development of RPIMH, marked rhythm disorders and, frequently, with aggravation of infarction process. Late thrombolysis, followed by pronounced marked structural changes in myocardium and aggravation of RD complications, has no advantages over conventional therapy. Early sharp rise in myoglobine concentration, associated with a significant decrease in myocardial ischemia and absence of AQ elevation illustrates a “hollow out” effect of enzymes with good retro- and antegrade blood supply in AIM. Later elevation of enzyme levels that are observed together with aggravation of ischemia signs indicates a disturbed blood supply at the site of ischemic damaged and progression of necrotic process. The mechanism of RD includes the increase in vessel wall permeability and RPIMH development under rising in the case of acute myocardial ischemia of pathological KKS activation and strengthening in the moment of thrombolysis fibrinolytic activity. Ability of CH to suppress pathologic activation of kinin and coagulation systems, experience of successful use of KKS inhibitors in the PHs and positive results of TLT in AMI permit to administer CH not later than 2 hrs post on sent of acute angial attack with the following TLT in the hospital.

## REFERENCES

1. Andreenco G.V., Suvorov A.V. et al. The kinin blood system in acute myocardial infarction patients treated with thrombolytic agents // *Kardiologiya*. – 1977. - N7. – P. 70-75.
2. Batyraliev T.A., Niyazova-Karben Z.A. et al. Immediate coronary angioplasty in acute myocardial infarction: data of prospective follow-up for 6 months // *Cardiologia*. – 2001. - N11. - P. 35-39.
3. Belenkov U.N., Savchenko A.P. et al. Results of repeat balloon angioplasty of stent restenosis, coronary angiography and intravascular ultrasound data // *Cardiologia*. – 2001. - N8. – P. 26-30.
4. Bokeriya L.A., Alekyan B.G. et al. Immediate and remote results of stenting of left coronary artery trunk in patients with ischemic heart disease // *Kardiologiya*. – 2006. - N3. – P. 4-12.
5. Chazov E.I., Ruda M.Y. Thrombolytic therapy in myocardial infarction // *Cardiolog*. – 1987. - N2. – P. 5-12.
6. Dzyak G.V., Koval E.A. Thrombolytic therapy in acute coronary syndrome with ST segment elevation: is it necessary to change the standard of reperfusion treatment? - <http://www.rql.kiev.ua/cardioj/friall.htm> (2004).
7. Golikov A.P., Zingerman L.S. et al. Rate of development and the size of the necrotic focus in patients with myocardial infarct treated by intracoronary thrombolysis // *Kardiologiya*. – 1986. - N 26(5). – P. 12-7.
8. Ioseliani D.G., Arablinsky A.B., Chernyshova I.E. Immediate results of direct coronary artery stenting // *Kardiologiya*. – 2002. - N2. – P. 8-10.
9. Ioseliani D.G., Elkis I.S. et al. Combination of prehospital systemic thrombolytic therapy with endovascular procedures in the treatment of patients with acute myocardial infarction // *Kardiologiya*. – 2005. - N3. – P. 4-9.
10. Karsanov N.V., Sukoian G.V. et al. A disorder of myocardial contractile function in acute experimental coronary failure: the sub molecular mechanisms and the action of cardiac glycosides // *Eksp Klin Farmakol*. – 2000. – N 63(2). – P. 24-34.
11. Kipshidze N.N., Korotkov A.A. et al. The method of treatment of acute myocardial ischemia // *Auth. Certif. #1186213*. *Bul. of St Commit of the USSR on Discoveries*. – 1985. – P. 39.
12. Korotkov A.A. Inhibitors of kinin system in correction of early micro circular dysfunctions and prevention of reperfusion damages of acute ischemic myocardium. - <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=23063> (19-11-2005).
13. Korotkov A.A., Marsagishvili M.A. et al. Method of remodeling of myocardium ischemia // *Auth. Cert. #1045250*. *Bul. of St. Commit. of USSR on Inventions and Discoveries*. – 1983. - P. 36.
14. Korotkov A.A., Tavkhelidze T.D. et al. Feasibility of reperfusing acutely ischemic myocardium after preliminary administration of inhibitors of the kinin system (experimental study) // *Kardiologiya*. – 1984. – N 24(3). – P. 119-21.
15. Korotkov A.A., Kipshidze N.N. et al. The method of treatment of acute myocardial ischemia // *Auth. Cer. #1183112*. *Bul. of St. Commit of USSR on Inventions and Discoveries*. – 1985. – P. 37.
16. Korotkov A.A., Iremadze G.G. et al. Rationale for using kinin system inhibitors in patients with acute ischemia and infarction of the myocardium during the pre-hospital phase // *Kardiologiya*. – 1991. - N4. – P. 59-62.
17. Korotkov A., Kistauri A. et al. Kinin system inhibitors in preventive grave post thrombolytic intra myocardial hemorrhages and IZ expansion. // *In: 26th International Congress of Internal Medicine*. - Kyoto: 2002. - N2. -P 133.
18. Korotkov A., Kistauri A. et al. The importance of the early introduction of kallikrein-kinin system inhibitors in the pre-hospital stage, during thrombolytic and surgery revascularization of the acute ischemic myocardium // *Rev. Clin. Esp*. – 2004. – N204(1). – P. 184.
19. Korotkov A.A., Kistauri A.G., Jibladze M.P. Security combination of reperfusion and reoxygenation damages due to the coronar recanalization // *The official bulletin industry property of Georgia*. – 2005. - N6. – P. 9.
20. Korotkov A.A., Sagaradze D.R. et al. Interrelations between showings of blood coagulation, fibrinolytic and kinin systems and inhibitors of KKS in correction of re-perfusual damage dur-

ing acute myocardial infarction. - <http://www.medlinks.ru/article.phpsid=24685> (10-03- 2006).

21. Kosuga K., Tamai H et al. Initial and Lang-term results of angioplasty in unprotected left main coronary artery // *Am. J. Cardiol.* – 1999. - N83. – P. 32-37.

22. Markov V.A., Demianov S.V. et al. Efficacy of urgent mechanical recanalization in the treatment of cardigenic shock in patients with myocardial infarction // *Kardiologiya.* – 2005. - N1. – P. 4-8.

23. Meerson F.Z., Kagan V.E. et al. Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of ischemic injury and the antioxidant protection of the heart // *Kardiologiya.* – 1982. – N 22(2). – P. 81-93.

24. Mehran R., Dangas G. et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term. outcome // *Circulation.* – 1999. – vol. 2. – N 100(18). – P. 1872-8.

25. Metelitsa V.I., Oganov R.G. Myocardial revascularization and drug therapy of ischemic heart disease // *Ter Arkh.* – 2000. – N 72(3). – P. 41-6.

26. Palmieri M. The action of protease inhibitors in acute myocardial infarct // *Minerva Cardioangiol.* – 1967. – N 15(7). – P. 481-3.

27. Trasylol R.L. // In: *Hypotensive Peptides.* - Berlin: 1966. - P. 644-650.

28. Roth A., Barbash G.I. et al. Should thrombolytic therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with voloving myocardial infarction? A pilot study // *J Am Coll Cardiol.* – 1990. – N 15(5). – P. 932-6.

29. Schwarz F., Schuler G. et al. Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: correlations among serum enzyme, scintigraphic and haemodynamic findings // *Am. J. Cardiol.* – 1982. - N 50(1). – P. 32-8.

30. Sobel B., Bergmann S. Coronary thrombolysis:some unresolved issues // *Am. J. Med.* – 1982. - N1. – P. 1-4.

31. Staroverov I.I., Dundua D.P. et al. The clinical aspects of using thrombolytic therapy in myocardial infarct at the pre-hospital stage // *Kardiologiya.* – 1993. – N 33(3). – P. 28-32.

32. Tschirkov F. Experimental myocardial infarction – technique and effect of trasylol treatment on survival time and collateral circulation. // In: *New Aspects of Trasylol Therapy.* Schattauer/ Stuttgart/New-York: 1975. - P. 139-150.

33. Van de Werf F. Management of acute Myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task forse of the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* – 2003. - N24. - P. 28-66.

## SUMMARY

### INHIBITORS OF THE KININ SYSTEM AS AN ALTERNATIVE METHOD OF PREVENTION OR REDUCTION REPERFUSIVE DAMAGES WITHIN THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIUM INFARCTION

Korotkov A<sup>1</sup>., Kistauri A<sup>2</sup>., Korotkova A<sup>3</sup>., Jibladze M<sup>2</sup>., Guchua E<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Institute of Therapy, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>3</sup>Polyclinic N131, Moscow, Russia.

The aim is to show the effectiveness of inhibitors of the kallikrein-kinin system (KKS) to avoid early microcirculation impairment and low reperfusion damages in the ischemic area during systemic thrombolysis (T) in order to achieve optimal results of thrombolytic therapy (TLT) in patients with acute myocardium infarction. Patients (n=104) with acute myocardium

infarction were divided into 4 groups: treatment with early TLT infusing Contrycal (Aprotinin) and Heparin (CH) during the first 2 hrs from the onset of disease (Gr. 1); treatment for isolated T at an early stage (Gr. 2); TLT with late T (in 3-6 hrs) (Gr. 3); and conventional therapy (Gr. 4). The dynamics of clinical and ECG data were evaluated for each of the groups. Before the clinical study was fully evaluated, an experimental-morphological, controlled study was carried out on dogs. These results showed improved retrograde blood flow of the acute ischemized myocardium and decrease in ischemia level, together with reduction of frequency and area of reperfused intramiocardial haemorrhages (RPIMH) in infarction areas under the TLT and CH infusion. When CH was infused a significant advantage was revealed in early T that showed high antianginal and antiarrhythmic effect, while no Q wave was observed or it was deepened non-significantly. More clinical dynamic problems with extrasystols and significant deepening of Q wave were seen in the earlier isolated T (Gr. 2) that were worse than those seen in Gr. 1 conditions, but the problems were more negative in the patients from Gr. 3 and 4. CH optimizes the situation causing suppression of the pathological activation of KKS, decreasing vessel permeability, and reducing reperfusion damage. The latest thrombolytic drugs ensure faster thromb lysing but do not prevent the reperfusion damage, as higher fibrinolytic activity at the moment of T causes enhanced activation of KKS and RPIMH development and prevents peroxide oxidation of the lipids but this may result in higher affectivity of antioxidant use. Earlier administration of KKS inhibitors optimizes the affectivity of TLT and widens the indication to the systemic and intracoronary T, minimizes complications, and may cause higher affectivity of coronary angioplasty (CAP) and aorta-coronary shunting in patients with acute myocardium infarction.

**Key words:** acute myocardial infarction, KKS inhibitors, thrombolytic therapy, reperfusial damage, intracoronary thrombolysis, coronary angioplastics.

## РЕЗЮМЕ

### ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ РЕПЕРFUЗИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Коротков А.А<sup>1</sup>., Кистаури А.Г<sup>2</sup>., Короткова А.А<sup>3</sup>., Джибладзе М.П<sup>2</sup>., Гучуа Е.Д<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Институт терапии МЗ Грузии; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет; <sup>3</sup>Поликлиника N131 г. Москвы

Выяснению патогенетических механизмов реперфузионных повреждений (РП) способствуют обнаружение в острейшей стадии инфаркта миокарда (ИМ) патологической активации калликреин-кининовой системы (ККС) со значительным увеличением калликреина в крови, повышением проницаемости сосудистой стенки и возникновением реперфузионных внутримиекардиальных геморрагий (РПВГ). Последующий ранний тромболизис (Т) сопровождался дальнейшим повышением активности ККС, обусловленной возрастающей в момент Т фибринолитической активностью и углублением зубца Q на ЭКГ.



Предварительным в/в введением контрикала с гепарином (КГ) достигалось статистически достоверное снижение в крови калликрейна и исчезновение или незначительное увеличение зубца Q при последующем Т, с дальнейшей позитивной динамикой ЭКГ. Проведенные исследования свидетельствуют о явном преимуществе Т на фоне введения КГ. Изолированный Т, в связи с ранней патологической

активацией ККС, неизбежно сопровождается РПВГ и увеличением некротизации остроишемизированного миокарда. Для предотвращения РП у больных ИМ методом выбора является ранняя предварительная инфузия ингибиторов ККС, с последующим Т.

Рецензент: д.м.н., проф. Р.И. Табукашвили

Научная публикация

## EFFECTIVENESS OF NEEDLE/SYRINGE EXCHANGE PROGRAM IN TBILISI

Otiashvili D., Gambashidze N., Kapanadze E., Lomidze G., Usharidze D.

*Union Alternative Georgia; The Center for Psychosocial Information and Consultation New Way;  
Center for Information and Counselling Tanadgoma; Association of Psychologists and Psychotherapists;  
Uranti - the Center of Medical, Socio-Economic and Cultural Issues*

IDUs are under high risk of HIV and other blood born diseases. In Georgia injecting drug use is associated with two third of registered HIV/AIDS cases. Majority of them are also infected with B and C Hepatitis.

One of the main components of HIV/AIDS prevention among drug users is considered to be harm reduction programs, among them syringe exchange program. The research proved that in those cities where syringe exchange programs has been undertaken HIV prevalence has been decreased to 18,6% but it has been increased to 8,1% in those cities where these programs has never been done [12]. In spite the organisational features, the essence and aims of syringe exchange programs are the same. These programmes are providing drug users with sterile syringes and taking back used ones. It is also of utmost importance that under these programs outreach workers can establish and maintain contact with the population who is difficult to reach in order to provide them with different medical services, for example HIV testing and consulting, as well as referring them to service centers for treatment and other assistance [11].

Though in the last several years the number of IDU's is increasing in Georgia the prevalence of AIDS is less then 1% [6]. If we take into consideration that in our neighboring countries (Ukraine, Moldova, Belarus, some regions of Russian Federation) HIV is widely spread [15], the possibility that Georgia might be on the verge of epidemic among IDUs is increasing [14]. Several studies in Georgia have proved slightly high prevalence (>50%) of C Hepatitis, direct and indirect sharing of injecting substance and high-risk practice [2,3,5,13]. All these data increases the necessity to take some steps in order to prevent AIDS epidemic.

**Material and methods.** The program lasted for 6 months and included distribution of sterile syringes and collecting back used ones. This process was conducted by peer-educators.

The interviewing was conducted at intake, after 3 months and at the end of the program. From 300 clients participating in the programme, 140 was interviewed at the begging of the program, 132 after 3 months and 100 at the end of the program. During interviewing we used risk assessment questionnaire which we have little adapted (Risk Assessment Battery, Navaline, et al, 1994). The interviewing was conducted by peer-educators. They used printed questionnaire. The data were statistically analysed in SPSS-11,5 program.

Before the syringe exchange program started, peer-educators were trained. The aim of such training was to prepare peer-educators who in the future could work with drug users and provide them with all necessary information, such as risk behavior associated with drug using practice. The educational work was directed to motivate drug users as well as prepare them in reducing such risks.

Booklets and fliers were prepared beforehand and distributed to IDUs informing them about safe injection practice, prevention of overdoses etc.

**Results and their discussion.** At the beginning of the program the respondents 52.1% have been using shared syringes for the last three months. When the intervention was over, only 16% of respondents have used shared syringes. The data proved to be statistically significant (pearson Chi Square = 30.81, P<0.001).

By the end of the intervention the answer to the question: Where did you get your needles during the past three months? (Check all that apply) has changed: the majority of the respondents have changed their behavior and chose drugstores and syringes exchange programs as their priority sources.

If at the beginning of the research only 39% said that they have obtained syringes at drugstores, at the end of the program this number has increased to 66%; Number of clients obtaining syringes in syringe exchange program have increased from 17% to 65%. Obtaining used syringes

from places frequented by drug users have decreased from 10.41% to 3%. Obtaining unused syringes from places frequented by drug users have also slightly decreased from 17,84% to 14%. The indications of getting syringes from diabetics have been slightly increased.

When talking about HIV/AIDS and C Hepatitis spreading, sexual risk behavior is one of the important aspects. First of all we have learned with how many women our respondents have had sexual encounter during the last three months.

Table 1. Frequency of sexual contacts of the study participants

	intake %	three months %	six months %
I have no sex	17,9	28	37
With one woman	36,4	38,6	36
With 2-3 women	32,9	23,5	23
With more then women4 and	12,9	9,8	4

It is noticeable that the percentage of those who did not have sexual encounter with woman during the last three months has increased. We have to guess that this change has happened on behalf of reduction in casual sexual contacts. The percentage indicator of having sex with 2 or more partners has greatly decreased. The percentage of

those who have had sexual relationship with only one woman has not changed. Maybe this last group contains permanent partners.

The answers to the question: In the past three months, how often did you use condoms when you had sex? were:

Table 2. Frequency of condom use by the study participants

	I intake %	three months %	six months %
I have not had sex during the last 3 months	14,3	25,8	27
All the time	35	28,8	36
Most of the time	22,9	14,4	19
Sometimes	18,6	25	12
Never	9,3	6,1	6

The percentage indicator has only changed in the first point - the frequency of sexual encounter has decreased. The frequency of other indicators has been slightly changed.

In several countries when the HIV epidemic was at the initial stage, the implementation of syringe exchange programs and other harm reduction interventions has proved to have maximum effect [Des Jarlais, et al. 1995]. In spite this, in many country the programme was not timely implemented or the scale was inadequate. This is mostly true about developing countries, as well as about the countries who try to solve drug related problems through drug supply reduction strategies [1].

The aim of the research was to learn whether participation in the syringe exchange programme is associated with decrease of HIV risk behavior among IDUs in Tbilisi. Discussing the results we have to take into account several weaknesses of the study. During interviewing we did not collect socio-demographic data, we don't know the participants knowledge about HIV/AIDS, what kind of drugs they use, as well

as the frequency of injections. We don't know what is the difference between the clients of the study and other drug users. Nevertheless, the outcomes of the study fully comply/come into accordance with the data of other countries. It also makes it clear that the implementation of low threshold programmes of harm reduction is necessary in Georgia.

The syringe exchange programme might be an important component for reducing blood borne infections among IDUs. Conducted study showed that as a result of peer-educators work, injecting risk behavior has sufficiently decreased. The participation in the syringe exchange program did not turn out to be connected with the reduction of sexual risk behavior, which complies with the findings of other authors.

Once more the conducted study certifies that the implementation of harm reduction programmes will bring significant benefit to drug users and to the whole society in Georgia.

Project was supported by South Caucasus Antidrug Program (SCAD), funded by EU and implemented by UNDP.

## REFERENCES

1. Bastos F.I., Strathdee S.A. Evaluating effectiveness of syringe exchange programmes: Current issues and future prospects // *Social Science and Medicine*. – 2000. – N 51(12). – P. 1771–1782.
2. de Jong W., Tsegarelli T., Schouten E. Rapid Assessment of Injection Drug Use and HIV in the Republic of Georgia // *Journal of Drug Issues*. – 1999. – N29. – P. 843-860.
3. Dershem L., Gurola Bonilla S., Sirbiladze T., Todadze Kh., Dallabetta D., Tsagareli T., Stvilia K. Characteristics, high-risk behaviors and knowledge of STI/HIV/AIDS, and HIV and syphilis prevalence among injection drug users in Tbilisi. – 2004.
4. Des Jarlais D.C., Hagan H., Friedman S.R., Friedmann P., Goldberg D., Frischer M. et al. Maintaining low HIV seroprevalence in populations of injecting drug users // *The Journal of the American Medical Association*. – 1995. – N 274(15). – P. 1226–1231.
5. Gabelia N., Nelson K., del Rio C., Stvilia K., Chitale R., Aladashvili M., Tsertsvadze T. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus, and HIV infection among injection drug users in the Republic of Georgia. - Tbilisi, Georgia: Georgian infectious diseases, AIDS and clinical immunology research center. – 1998.
6. Gamkrelidze A., Javakhishvili J., Kariauli D., Lejava G., Stvilia K., Todadze Kh., Tsintsadze M. Drug Situation in Georgia - 2004. - Tbilisi, Georgia: Southern Caucasus Anti-Drug Programme. - 2005.
7. Grund J.P., Friedman S.R., Stern L.S., Jose B., Neaigus A., Curtis R., Des Jarlais D.C. Syringe-mediated drug sharing among injecting drug users: patterns, social context and implications for transmission of blood-borne pathogens // *Soc Sci Med* – 1996. – N42. – P. 691-703.
8. Grund J.P.C. A candle lit from both sides: the epidemic of HIV infection in central and eastern Europe. // In: Karen McElrath (Ed.) *HIV and AIDS: a global view*. - Westport, CT, USA: Greenwood Press. - 2001. - P. 41-67.
9. Navaline H.A., Snider E.C., Petro C.J., Tobin D., Metzger D., Alterman A.I., Woody G.E. Preparations for AIDS vaccine trials: an automated version of the risk assessment battery (RAB): enhancing the assessment of risk behavior // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 1994. – N10. - suppl 2. – P. 281-283.
10. Nizharadze G., Stvilia K., Todadze Kh. HIV and AIDS in Georgia: a socio-cultural approach. – UNESCO: 2005.
11. O'Neill D., Topolski J., Klinkenberg D., Needle Exchange Programs: A Review of the Issues, Missouri Institute of Mental Health. - 2004 <http://mimh200.mimh.edu/mimhweb/pie/reports/Needle20Exchange.pdf>
12. Return on Investment in Needle & Syringe Programs. – Report, Commonwealth Department of Health and Ageing. – Australia: 2002.
13. Shapatava E., Nelson K., Tsertsvadze T., del Rio C. Risk behaviors and the transmission of HIV, hepatitis B and hepatitis C among injecting drug users in Georgia. - Tbilisi, Georgia: Georgian Infectious Diseases, AIDS and clinical immunology research center. – 2001.
14. Tkeshelashvili-Kessler A., del Rio C., Nelson K., Tsertsvadze T. The emerging HIV/AIDS epidemic in Georgia // *Int J STD AIDS*. – 2005. - N16. – P. 61-7.
15. UNAIDS. Report on the Global HIV/AIDS Epidemic. - 2002. Geneva: UNAIDS.
16. WHO. - Library Cataloguing-in-Publication Data, Effectiveness of sterile needle and syringe programming in reducing HIV/AIDS among injecting drug users, (Evidence for action technical papers). - World Health Organization. – Geneva: 2004.
16. Wodak A., Cooney A. Effectiveness of sterile needle and syringe programmes // *International Journal of Drug Policy*. – 2005. - N16. – P. 31–44.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF NEEDLE/SYRINGE EXCHANGE PROGRAM IN TBILISI

Otiashvili D., Gambashidze N., Kapanadze E., Lomidze G., Usharidze D.

*Union Alternative Georgia; The Center for Psychosocial Information and Consultation New Way; Center for Information and Counselling Tanadgoma; Association of Psychologists and Psychotherapists; Uranti - the Center of Medical, Socio-Economic and Cultural Issues*

IDUs are under the high risk of HIV and other blood born diseases. In Georgia injecting drug use is associated with two third of registered HIV/AIDS cases. Majority of them are also infected with B and C Hepatitis. One of the main components of HIV/AIDS prevention among drug users is considered to be harm reduction programs, among them syringe exchange program.

We conducted observational cohort study and performed interviewing participants of syringe exchange program using structured questionnaire. The interviewing was conducted at intake, after 3 months and at the end of the program. During interviewing we used risk assessment questionnaire which we have little adapted (Risk Assessment Battery, Navaline, et al, 1994). The data were statistically analysed using SPSS-11, 5 program.

The aim of the study was to assess the efficacy of outreach and needle exchange programs in terms of reduction of HIV risk behavior of injection drug users in Tbilisi. The results of the study show visible reduction in injection risk behavior for clients being in the program for at least three months. There was not seen any significant change in the level of sexual risk behavior, which might suggest the need for targeting this behavior during the further interventions.

The results of the study suggest a visible potential benefit to drug users and communities that could be gained through the wide scale implementation of harm reduction programs in Georgia.

**Key words:** HIV/AIDS prevention, injecting drug use, needle exchange, harm reduction.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ОБМЕНА ШПРИЦОВ В ТБИЛИСИ

Отиашвили Д.Р., Гамбашидзе Н.Р., Капанадзе Е.Е., Ломидзе Г.В., Ушаридзе Д.З.

*Союз Альтернатива Джорджия, Центр психосоциальной информации и консультации Новый Путь, Медико-психологический информационный центр Танадгома, Центр Уранти, Ассоциация психологов и психотерапевтов*

В Грузии 2/3 зарегистрированных случаев ВИЧ/СПИДа приходятся на потребителей инъекционных наркотиков (ПИИ). Программы снижения вреда, включая программы обмена шприцов, считаются одним из самых эффективных методов изменения рискованного поведения ПИИ.

Целью исследования явилась оценка влияния деятельности аутич-работников и программы обмена шприцов на изменение рискованного инъекционного и сексуального поведения представителей целевой группы. По принципу “равный-равному” работали 12 аутич-работников в течение шести месяцев. В их обязанности входили раздача новых и прием обратно использованных шприцов, раздача флайеров и буклетов, а также проведение образовательных бесед. В исследовании участвовали 300 инъекционных наркоманов.

Опрос проводился с использованием стандартизированного количественного вопросника – Батарей Оценки Риска. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS, v. 11.5.

Результаты опроса выявили очевидное снижение инъекционного риск-поведения среди участников, находящихся в программе в течение хотя бы трех месяцев. Каких-либо значимых изменений показателей сексуального риск-поведения не наблюдалось, что указывает на необходимость уделять больше внимания этой программе в последующих интервенциях. Предполагаем, что широкое внедрение программ снижения вреда в Грузии является эффективным методом прерывания распространения ВИЧ/СПИДа и, несомненно, принесет пользу как потребителям наркотиков, так и обществу в целом. Необходимо в дальнейшем осуществлять более детальный и многосторонний анализ эффективности указанных программ.

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

Научная публикация

## PARAMETERS OF OXIDATIVE METABOLISM IN NEONATES WITH SEPSIS AND ANEMIA

Sanodze N., Uberi N., Uberi E., Kulumbegov B.

*Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Tbilisi State Medical University*

Neonatal sepsis still remains as one of the actual problems in modern medicine due to its high morbidity and mortality rate determined by diagnostic difficulties and absence of sufficient evidence for effective therapy [2]. According to the data of the World Health Organization of 1000 newborns 1-8 suffer from sepsis. [9]. Literature data have shown that essential role in pathogenesis of sepsis belongs to the cellular oxidation-reduction misbalance and development of the oxidative stress [6]. Redox dysbalance developed at sepsis determines cellular dysfunction leading to the homeostatic alterations and exaggerated expression of nitric oxide (NO) and pro-inflammatory mediators. It is well known that high concentration of NO has ability to produce HbNO (nitrosohemoglobin) in combination with desoxyhemoglobin, which in turn results in reduction of blood hemoglobin concentration and anemia [3].

The aim of our work was to assessment indices of pro- and antioxidant systems in term neonates with sepsis on the background of anemia and without it.

**Material and methods.** A total of 41 neonates (17 male, 24 female) with the age range from 3 to 7 days, suffering with early sepsis, and in 2003-2005 years treated at the department of neonates' therapy and intensive care unit of pediatric clinics at Tbilisi State Medical University were under observation. The control group involved 17 practically healthy neonates of the same age range. Neonates (gestation period

37-39 week) without somatic and neurologic disorders. Diagnosis of sepsis was defined as bacteremic, if there was a positive blood culture, or as clinical newborn sepsis, as previously established. In all cases the septicemic form of sepsis was detected. Etiologic structure of sepsis was in 5 cases *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp – 6, *Acinetobacter* – 1, *E.coli* – 3. Of 54 term newborns with sepsis, 57,4% had anemia (Hemoglobin <14,5g/dl, RBC <3,91) [5]. In remaining 42,6% of cases sepsis proceeded without anemia. The study was approved by local ethic committee. The newborn inclusion for investigation was agreed from parents.

For investigation of mechanisms of oxidative disorders in organism, antioxidants ( $\text{Fe}^{3+}$ -transferin, ceruloplasmin) and pro-oxidants ( $\text{Mn}^{2+}$ , superoxidradicals ( $\text{O}_2^-$ ) and lipoperoxides - LOO.) systems' activity and free NO and its metabolites, NO complexes with haem iron (HbNO) concentration have been studied with the use of electronic paramagnetic resonance (EPR) method (radio spectrometer PЭ-1307 (Russia). Blood for EPR study was placed in polyethylene tubes and kept in liquid nitrogen ( $-196^\circ\text{C}$ ). Free NO in blood was defined using the spin-trap – Na-diethyldithiocarbamat (DETC) (Sigma) with the dose of 50mg/ml. EPR specters of  $\text{NO-Fe}^{2+}$ -(DETC)<sub>2</sub> complexes were defined at the temperature of liquid nitrogen and 20 mvt microwave [1]. Superoxidradicals were defined using the spin-trap - 5-methyl-I-pirolin-IV-oxid (DMPO) (Sigma). Duration of incubation of blood and DMPO (with the dose of 50 mM / 1 ml blood [11]

was 3 minute at indoor temperature. Peroxidradicals were defined with the use of spin-trap -  $\alpha$ -phenyl-buthinitron (PBN) (Sigma). Duration of incubation of blood and PBN (with the dose of 40 mM /1 ml blood was 3 minute at indoor temperature.  $O_2$ — and LOO. EPR specters were studied at indoor temperature and 20 mvt microwaves [6,11]. The mean values and the standard deviations for the normally distributed data were calculated using descriptive statistics.

Differences between means were assessed by using unpaired or paired Student t-test where appropriate. A two-tailed p value less than 0,05 was considered as statistically significant.

**Results and their discussion.** Paramagnetic centers of the blood in newborns with sepsis on the background of anemia and without it are presented on table.

Table. Paramagnetic centers of the blood in newborns with sepsis on the background of anemia and without it

	LOO·	$O_2^-$	MetHb	$Mn^{2+}$	$Fe^{3+}$ tr	cp	NO	HbNO
<b>control group</b>	-	-	-	-	30,0±2,5	15±2,0	16,8±1,0	-
<b>sepsis without anemia</b>	7,2±0,5	2,43±0,2	3,4±0,3	2,1±0,02	19,7±1,7	20,1±1,3	18,2±2,1	1,2±0,8
<b>sepsis with anemia</b>	10,9±1,1 p<0,05	5,9±0,8 p<0,05	6,75±1,2 p<0,05	2,3±0,8 p>0,05	17,48±2,0 p>0,05	18,3±1,4 p>0,05	14,1±1,6 p<0,05	7,8±2,1 p<0,05

p - compared sepsis without anemia

As it has shown, in the blood of the term newborns with sepsis, intense EPR signals of superoxidradicals,  $Mn^{2+}$ , methemoglobin and lipoperoxides appear. At the same time, in the presence of anemia, EPR signals of the above-mentioned prooxidants increase significantly compared to the newborns suffering from sepsis without anemia. Level of oxidized ceruloplasmin in the blood of newborns with sepsis increases compared to the control, while concentration of  $Fe^{3+}$ -transferrin decreases, however, there is no significant difference between disease forms accompanied by anemia and without it. Free nitric oxide content in the blood of the term newborns with sepsis is not changed significantly compared to the control. EPR specter of the blood reveals intense EPR signal of HbNO complex (nitric oxide and heme iron complex), which increases significantly in case of sepsis on the background of anemia.

Anemia is condition influencing disease course and outcome. It is known that NO is characterized by the high affinity toward hemoglobin, causes its nitrosilation and produces HbNO. [8,11]. On the one hand HbNO provides reduction of free NO concentration and its toxic effects in the blood, and on the other hand limits and decreases oxygen carrying capacity of the blood, which is one of the important reasons of hypoxia. Hypoxia in turn supports intensification of oxidative stress. Thus, displays so called "vicious circle". HbNO in the presence of reactive oxygen radicals converts into  $NO_2$  and MetHb. Increase MetHb concentrations have been revealed in the blood of the term newborns with sepsis (table). Increased expression of prooxidant (table) due to infective agent may be cause reduction RBC survival rate and its lysis, thus pathogenesis of anemia may was founded undergo hemolytic anemia results by oxidative stress. According to the results of investigations could be concluded that in case of anemia developed at neonatal sepsis supports intensification of

oxidative stress and at the same time anemia is the result of the oxidative stress.

#### REFERENCE

1. Галаган М.Е., Киладзе Б.В., Ванин А.Ф. Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление на физико-химическом и физиологическом уровнях // Биофизика. – 1997. – N 3(42). – С. 687-692.
2. Григоренко Г.В., Заболотских Т.В., Серга А.П., Климова Н.В., Селянина Е.Г., Ретивых И.В., Маркина Т.А., Петри Н.Н. Особенности течения сепсиса у новорожденных детей // Актуальные проблемы педиатрии. - 2006. - С. 162.
3. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид Азота. его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевтический архив. - 2005. – N1. - С. 82-87.
4. Behrman. Nelson Textbook of Pediatrics. An Imprint of Elsevier. - Infections of the Neonatal Infant. - 17th ed. - 2004. - P. 630-633.
5. Hoffman. Hematology. Basic principles and practice. Normal red blood cell values in the adult and child. - 4th ed. - 2005. - P. 234.
6. Macdonald J., Galley H.F., Webster N.R. Oxidative stress and gene expression in sepsis // British J. of Anesthesia. – 2003. - N90. – P. 221-232.
7. Ozcan M.E., Guelec M., Ozerol E., Polat R., Akiol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2004. - N 19(2). – P. 89-95.
8. Stewart T.E., Valenza F., Ribeiro S.P., et al. increased nitric oxide in exhaled gas as an early marker of lung inflammation in a model of sepsis // Am. J. Reprod. Crit. Med. – 1995. - N151. – P. 713-718.
9. Stoll B.J., Gordon T., Korones S.B. et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network // J. Pediatr. – 1996. - N129. – P. 72-80.
10. Victor V.M., Rocha M., Esplugues J.V., De la Fuente M. Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy // Curr. Pharm. Des. – 2005. – N 11(24). – P. 3141-58.
11. Xia Y., Zwier J.L. Direct measurement of nitric oxide generation from nitric oxide synthase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. - N94. – P. 12705-12710.

## SUMMARY

### PARAMETERS OF OXIDATIVE METABOLISM IN NEONATES SUFFERING FROM SEPSIS AT ANEMIA

Sanodze N., Uberi N., Uberi E., Kulumbegov B.

*Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Tbilisi State Medical University*

Neonatal sepsis still remains as one of the actual problems in modern medicine due to its high morbidity and mortality rates determined by diagnostic difficulties and absence of sufficient evidence for effective therapy. Literature data have shown that essential role in pathogenesis of sepsis belongs to the cellular oxidation-reduction misbalance and development of the oxidative stress. The aim of our work was to assess indices of pro- and antioxidant systems in term neonates with sepsis on the background of anemia and without it. A total of 41 neonates (17 male, 24 female) with the age range from 3 to 7 days, with early sepsis, and in 2003-2005 years treated at the department of neonates' therapy and intensive care unit of pediatric clinics of the Tbilisi State Medical University were under observation. The control group involved 17 practically healthy neonates of the same age range.

In consequence of the analyses there was ascertained, that with anemia increases intensification free-radical oxidation process. At the same time, antioxidant system activity was not change significantly in the sepsis with anemia, than other one. Pathogenesis of anemia may was founded undergo hemolytic anemia results by oxidative stress. According to the results of investigations could be concluded that in case of anemia developed at neonatal sepsis supports intensify of oxidative stress and at the same time anemia is the result of the oxidative stress.

**Key words:** neonatal sepsis, anemia, nitric oxide, oxidative stress, free radicals.

## РЕЗЮМЕ

### ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ АНЕМИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ

Санодзе Н.Е., Убери Н.П., Убери Е.Н., Кулумбегов Б.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии и подростковой медицины*

Сепсис у новорожденных остается актуальной проблемой ввиду высоких показателей заболеваемости и летальности, сложности диагностики и отсутствия достаточной доказательной базы для эффективной терапии. Литературные данные свидетельствуют о значении нарушения клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза и развития окислительного стресса в патогенезе сепсиса.

Целью нашего исследования явился анализ показателей про- и антиоксидантных систем при анемии у доношенных новорожденных, больных сепсисом.

В результате исследования установлено, что у новорожденных, больных сепсисом при анемии наблюдается интенсификация свободнорадикальных процессов, активность антиоксидантной системы существенно не меняется по сравнению с теми пациентами, у которых сепсис протекал без анемии. Патогенетический механизм анемии, возможно, основан на гемолизе, который развивается вследствие окислительного стресса. Следовательно, при неонатальном сепсисе анемия является результатом окислительного стресса и способствует его интенсификации в организме.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава*

*Научная публикация*

## ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РЕГИОНЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧАСТОТУ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Хизанеишвили И.Б., Цулукидзе М.Б.

*Научно-исследовательский институт педиатрии им. И.К. Пагава*

Развитие нефтяной промышленности является экономически выгодным, однако, ее влияние на здоровье населения, тем более детского, требует особого внимания и глубокого изучения.

В Грузии, в Сагареджойском районе, селе Ниоцминда, взрыв на нефтяной скважине явился причиной за-

грязнения окружающей среды нефтью и сопутствующими ей газами, что, естественно, отрицательно повлияло на здоровье населения.

Согласно литературным данным, продукты нефти и сопутствующие ей газы (ароматические углеводороды и их соединения) вызывают интоксикацию организма [1-3].

Среди обслуживающего персонала нефтепроизводства выявлен определенный симптомокомплекс: гипертензия, головная боль, головокружение, возбудимость, лейкопения, анемия [4,5]. На фоне указанной интоксикации отмечаются также катаральные функциональные изменения слизистой оболочки легочно-дыхательной системы.

Целью исследования явилось в зоне экологической катастрофы изучить частоту заболеваний дыхательной системы среди детского населения и выявить риск группы детей с высокой частотой заболеваемости.

**Материал и методы.** Нами были обследованы дети в возрасте 3-6 лет, проживающие в селе Ниноцминда, загрязненной нефтепродуктами и в близрасположенном, экологически чистом селе Бадиаури.

Соответственно, в зависимости от степени их загрязнения, были выделены две зоны: I (основная) - эпицентр катастрофы село Ниноцминда, II (контрольная) – близрасположенное, экологически чистое село Бадиаури.

I группу составили 145 детей, II - 115 детей в возрасте от 3 до 6 лет. I группа была разделена на две подгруппы: Ia - дети, которые в момент катастрофы находились в селе Ниноцминда (118 детей) и Ib - дети, отсутствовавшие в регионе в момент катастрофы и возвратившиеся домой после проведения очистительных мероприятий, т.е. не подвергшиеся острой интоксикации (27 детей).

Обследование указанного контингента проводилось поэтапно и включало ежеквартальный мониторинг после катастрофы в течение одного года (2004-2005 гг.). Мониторинг состоял из амбулаторного и клинично-лабораторного (общий анализ крови, рентгенография грудной клетки, бактериологическое исследование мазка из зева, оториноларингоскопия) обследований.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты изучения больных после катастрофы (в течение 1-го года) были сравнены с фоновыми данными, полученными при наблюдении детей в течение 2-х лет до катастрофы. Отмеченный материал был получен из базы данных местных амбулаторий и районных больниц на основании анализа специально составленных анкет - вопросников и больничных листов.

Установлено, что за 2 года до катастрофы частота заболеваемости детей всех трех групп была одинаковой и приближалась к таковой контрольной группы (II). В течение 1-го года после катастрофы (2004-2005 гг.) количество случаев заболеваемости детей респираторной патологией в Ia группе резко возросло с 175, 172 до 1239, т.е. увеличилось в 7,2 раза.

В Ib группе частота заболеваний также увеличилась, однако в меньшей степени - с 39,90 до 186, а во II - (контрольной) группе - практически не изменилась (до катастрофы - 159, 161; после - 166) (таблица, график).

Таблица. Показатели частоты заболеваний дыхательной системы у детей основной и контрольной групп

Заболѳеваемость дата	I <sup>a</sup> основная		I <sup>b</sup> основная		II контрольная	
	общая	с расчетом на одного ребенка	общая	с расчетом на одного ребенка	общая	с расчетом на одного ребенка
2002 IX - 03 IX	175	1,48	39	1,44	159	1,38
2003 IX - 2004 IX	172	1,46	40	1,47	161	1,40
2004 IX - 2005 IX	1239	10,5	186	6,9	166	1,44

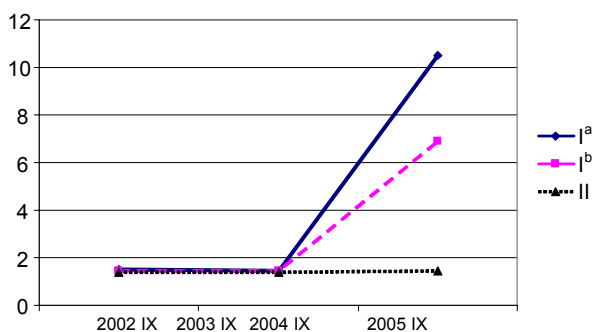


График. Частота респираторных заболеваний в расчете на одного ребенка в контрольной и основной группах

Как следует из графика, частота заболеваний каждого ребенка в Ia и Ib группах в период после катастрофы возрос-

ла. В Ia группе с 1,48, 1,46 до 10,5, а в Ib - с 1,44, 1,47 до 6,9; в то время как в контрольной группе этот показатель почти не изменился (до катастрофы - 1,38, 1,40 после - 1,44).

Следует отметить, что, несмотря на то, что дети Ib группы не были подвержены острой интоксикации, частота их заболеваемости респираторной патологией значительно повысилась, что, очевидно, связано с отрицательным влиянием на их здоровье загрязнения окружающей среды.

Как известно из литературных данных, к часто болеющим относятся дети, у которых число заболеваний в течение года составляет шесть и более [2].

Загрязнение местности ароматическими углеводородами и их соединением приводит к интоксикации организ-

ма детей, сопровождающейся структурными изменениями слизистой дыхательных путей, дефицитом лизоцима, интерферона, Т и В лимфоцитов [7-10], что способствует нарушению барьерной функции респираторного тракта.

Загрязнение окружающей среды является экзогенным фактором, играющим значительную роль в увеличении числа часто болеющих детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агакишиев Д.Д., Керимов С.Г., Сулейманова С.Г. Влияние производственных факторов на некоторые биохимические показатели у рабочих нефтеперерабатывающей промышленности // Ж. Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. - N3. - С. 34-35.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. – Саратов: 1986. - С. 27-31.
3. Ахмедов Т.М. Функциональное состояние верхних дыхательных путей подростков и молодых рабочих, подвергающихся воздействию малых концентраций углеводородов нефти // Ж. Азербайдж. мед. журнал. – 1986. - N4. - С. 9.
4. Безкопильный И.Н., Кордый, Э.А., Шишкова Г.В. Выявление вклада предприятий по добыче и переработке нефти в обычный уровень загрязнения атмосферного воздуха // Ж. Гигиена и санитария. - 1990. - N12. - С. 19-20.
5. Душкина Г.З., Бурдыгина М.Я. // В кн.: Гигиена труда и охраны здоровья в нефтяной и нефтехимической промышленности. – Уфа: 1991.
6. Сана Н.Ю. Ребенок часто болеет: что принять. Материалы I-IV Всеукраинской научно-практической конференции по вопросам иммунологии и педиатрии // Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - N3. - С. 82-118.
7. Ford D., Delenex K.A., Llngl J.E., Rickson T. Clinical Toxicology. - 2001. - P. 21-38.
8. Forsell G., Hakansson A., MOrgan N.O. Risk factors for respiratory tract infections in children aged 2-5 years // Scand J. Prim Health Car. – 2001. - N 19(2). - P. 122-125.
9. Frank S. Virant a guide to therapeutic interventions for rhinosinusitis in children is it recurrent infection or underlying allergy // Journal of Respiratory Diseases. - 2003.
10. Bellanti J.A. Recurrent respiratory tract infections in pediatric patients // Drugs. – 1997. - N54. – P. 1-4.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS ON THE FREQUENCY OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN IN THE ZONE OF OIL CATASTROPHE

**Khizaneishvili I., Tsulukidze M.**

*I. Pagava Research Institute of Pediatrics, Tbilisi, Georgia*

In the village Ninotsminda, district of Sagarejo, the important environmental contamination was provoked by the explosion of

oil bore-hole. Intoxication of the children's respiratory system with the oil-associated gases was studied.

420 children, residing at the contaminated district of Ninotsminda and 50 children, residing at the nearby ecologically clear village Badiauri (in the distance of 6km) were investigated. The observations were done quarterly and included clinical-laboratory investigations.

As a result of the study it was shown that the frequency of different diseases was increased sharply among the children from the in catastrophe zone in comparison with the control zone, diseases of upper respiratory system dominated in the nozological structures of diseases.

**Key words:** intoxication, oil, children, nozological structures of diseases.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РЕГИОНЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧАСТОТУ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

**Хизанеишвили И.Б., Цулукидзе М.Б.**

*Научно-исследовательский институт педиатрии им. И.К. Пагава*

В Сагареджойском районе, селе Ниноцминда взрыв на нефтяной скважине вызвал загрязнение окружающей среды.

В работе приводятся исследования, проведенные для выявления результатов интоксикации дыхательной системы сопутствующими газами среди детского населения в зоне экологической катастрофы.

Обследовано и изучено 135 детей, проживающих в селе Ниноцминда и 115 детей, проживающих в экологически чистом, близрасположенном селе Бадиаури (6 км).

Наблюдение проводилось поквартально, оно предусматривало повторное клинико-лабораторное обследование в обеих зонах.

В результате проведенных исследований установлено, что в зоне катастрофы по сравнению с контрольной зоной значительно увеличилась заболеваемость детского населения и в нозологической структуре заболеваний ярко выразилось резкое доминирование патологии верхних дыхательных путей.

*Рецензенты: д.м.н., проф. К.И. Пагава,  
д.м.н., проф. И.М. Мчедlishvili*



## A NEW METHOD OF STANDARTIZATION OF HEALTH-PROMOTING POMEGRANATE FRUIT (PUNICA GRANATUM) EXTRACT

Jimenez del Rio M<sup>1</sup>., Ramazanov A<sup>2</sup>., Sikorski S<sup>3</sup>., Ramazanov Z<sup>4</sup>., Chkhikvishvili I.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*Polifenoles Naturales SL, Poligono Industrial Las Majoreras Ingenio, Las Palmas, Canary Islands, Spain;*

<sup>2</sup>*State University of New York, SUNY, Middletown, USA;* <sup>3</sup>*Garden of Life USA;*

<sup>4</sup>*National Bioscience Corporation, USA;* <sup>5</sup>*Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia*

The phytotherapeutic history of pomegranate fruit is ancient, originating from the folk medicine of various cultures in the Caucasus and Mediterranean basin, where it was apparently first domesticated [11]. The current growing interest in a variety of pomegranate fruit extracts is primarily linked to its long and safe use in traditional medicine, and due to recent publications on the health-promoting properties of pomegranate. Pomegranate fruit extract possesses anti-proliferative and anti-cancer properties [1,16,20,21,28], and also protects skin from ultraviolet-A-light-mediated damages [31]. Pomegranate extract contains anti-dementia agents, such as inhibitors of beta-secretase [17], an enzyme which seems to be directly involved in the early development of Alzheimer's disease [26,32]. Consumption of pomegranate juice reduced the extent of stress-induced ischemia in patients who had coronary heart disease and myocardial ischemia [29]. Pomegranate extract was shown to inhibit macrophage foam-cell formation and development of atherosclerotic lesions via reduction of oxidation of low-density lipoprotein [4-6,13]. Studies in patients with carotoid-artery stenosis (blockage in the arteries that supply blood to the brain) who consumed pomegranate juice showed a 60% reduction in the oxidative stress in their blood and a decrease in the size of atherosclerotic lesions [5,6]. Volunteers who consumed pomegranate juice also showed a reduced oxidation in cholesterol levels [5,6]. Oral administration of pomegranate juice to hypercholesterolemic mice at various stages of disease significantly reduced the progression of atherosclerosis [10]. Pomegranate juice improves the lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia [12], inhibits cartilage degradation in animals [2], and was effective in the prevention of bone mass loss during menopausal syndrome [23]. The gastroprotective activity [3] and neuroprotective properties of neonatal brain function with pomegranate juice through antioxidant mechanisms have also been reported [18]. Pomegranate fruit extract has been demonstrated to enhance the activity of antibiotics against 30 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [7,8]. Furthermore, pomegranate juice [15,30] and the fraction isolated from pomegranate fruit [24] have been shown to have strong anti-viral activity, although the authors have not provided further information relating to the nature of these anti-viral compounds.

Commercially manufactured pomegranate juices demonstrate an antioxidant activity that is significantly higher than that of red wine and green tea [14]. This antioxidant activity is higher in juices that are extracted from whole pomegranate fruits than from experimental juices that are obtained only from the arils, which are the characteristic fruit-seed clusters found inside the fruit husk. Comparative analyses have revealed that pomegranate juice obtained from the whole fruit (arils and pericarp) contains higher levels of ellagitannin punicalagins, with only traces of punicalagins being detected in the experimental juice obtained from the arils. The superior antioxidant activity and other health-promoting properties of the pomegranate fruit have been attributed to its polyphenolic complex, which includes punicalagins, ellagic acid and anthocyanins [28]. It is believed that punicalagins are the major antioxidant polyphenolic constituents in pomegranate juices, although these compounds are associated with the fruit skin or husk rather than the seeds.

Despite the growing popularity of pomegranate extracts, there is very little published research available that clearly establishes a scientific testing method and analytically identifiable marker compounds that can be used as a reliable standard for these extracts. At the present time, the typical pomegranate powdered extracts being manufactured and sold as dietary supplements are only standardized to ellagic acid content (which ranges in claims from of 1% to 99% dry weight).

The aim of this study is to identify consistently reproducible high-performance liquid chromatography (HPLC) profiles of both the primary pomegranate feedstock and its various extracts, and to quantify the major phenolic constituents in pomegranate fruit extracts.

The results of this study consistently indicate that punicalagin A and punicalagin B constitute the major components of the phenolic constituents of fruit extracts, whereas punicalin and ellagic acid are the minor components.

**Material and methods.** *Plant material.* Pomegranate fruits, Wonderful cultivar, were collected in the Canary Islands (Spain). Fresh fruit pericarp was carefully separated by hand from the seeds, freeze-dried, milled to 2-5 mm particle size and extracted twice with either water or ethanol at 45-55°C

under continuous agitation. The resulting liquid extracts were centrifuged to remove fruit debris and freeze-dried without using excipients or carriers. The yields of pomegranate water and alcohol extract were  $10\pm 2\%$  and  $12\pm 2\%$ , respectively. To obtain single-strength pomegranate juice, the fruit was pressed using a laboratory press, which was used in further comparative analysis. Commercially available pomegranate juice that was labeled as '100% pomegranate juice' was purchased from the local ShopRite (Chester, NY, USA).

**Sample preparation.** Each analytical sample (0,1 g) was extracted with 20 ml water (for punicalagins) or methanol (for ellagic acid analysis) by sonication for 15 min in a 25-ml volumetric flask. After sonication and cooling to ambient temperature, the flask was adjusted to the final volume (25 ml) with water or methanol. These samples were mixed well, filtered and subjected to HPLC analysis.

**HPLC analysis of punicalagins and ellagic acid.** A Waters Alliance 2690 HPLC system, coupled with a 996-photodiode-array detector was used for the chromatographic separation. HPLC analyses were performed as described earlier [14] using a Luna C-18 analytical column (150×4,6 mm, 5 μm particle size) from Phenomenex (Torrance, CA, USA). The gradient applied for the chromatographic conditions and mobile phases were described earlier [14]. Flow rate was 1ml/min with running time 42 minutes at ambient temperature and injection volume 10 μL. The UV spectra of the different compounds were recorded with a diode array detector at 350 and 280 nm. Quantization was carried out using an external standard calibration. The HPLC reference standard for punicalagin A+B and punicalin (90% purity) were isolated following methods described previously [14,28]. The chemical formulas of punicalagins and ellagic acid are presented in figure 1.

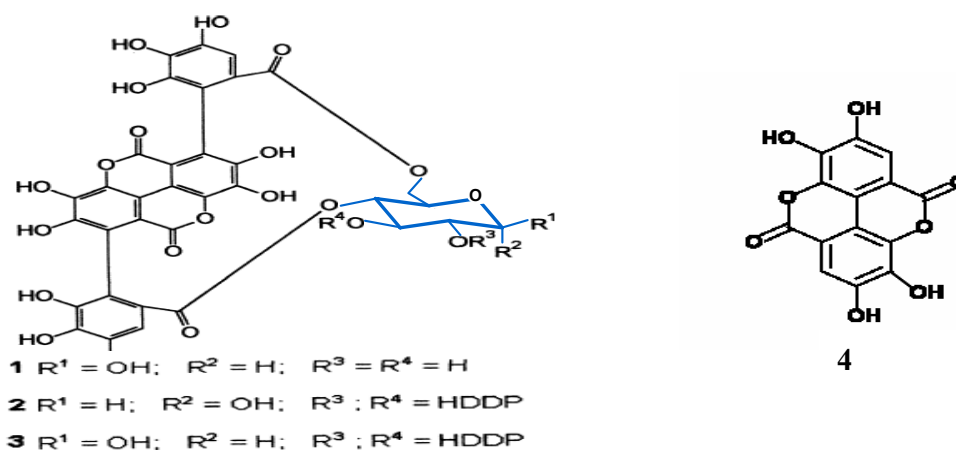


Figure 1. Chemical structures of ellagitannins from *Punica granatum*: Punicalin (1); Punicalagin A (2); Punicalagin B (3); Ellagic acid (4)

The HPLC chromatograms of punicalagin A and punicalagin B that were used as reference standards are presented in figure 2. The ellagic acid reference standard (98% purity) was purchased from Sigma-Aldrich (Missouri, USA). All solvents were of HPLC grade and purchased from Scharlau (Barcelona, Spain). A punicalagins stock standard solution was prepared by dissolving in water to a concentration of

$1 \text{ mg ml}^{-1}$ . Ellagic acid stock standard solution was prepared by dissolving an ellagic acid standard in methanol to a concentration of  $1 \text{ mg ml}^{-1}$ . A five-point calibration curve was prepared from the stock solution with methanol from 50 ppm to 1 ppm. All calibration levels were injected in duplicate. All samples were mixed well, sonicated and filtered into HPLC vials using  $0,45\mu\text{m}$  membrane filters.

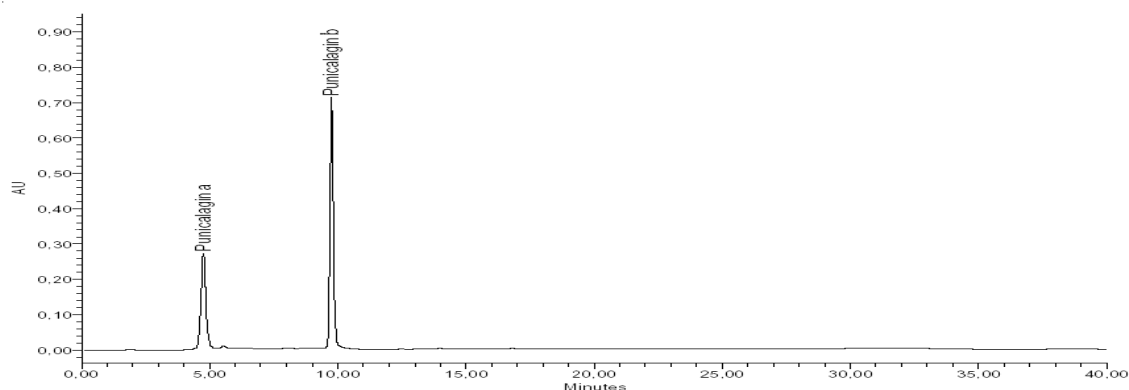


Figure 2. HPLC chromatogram of punicalagin A and punicalagin B reference standards

A punicalagins stock standard solution was prepared by dissolving punicalagin A and punicalagin B in water to a concentration of 1 mg ml<sup>-1</sup>. Ellagic acid stock standard solution was prepared by dissolving an ellagic acid standard in methanol to a concentration of 1 mg ml<sup>-1</sup>. These concentrations can be varied depending on the availability of the reference standard materials. Standard purity correction was used during the calculations of the samples. A five-point calibration curve was prepared from the stock solution with methanol from 50 ppm to 1 ppm. All calibration levels were injected in duplicate. All samples were

mixed well, sonicated and filtered into HPLC vials using 0,45 µm membrane filters.

**Results and their discussion.** HPLC analysis of phenolic constituents in the pomegranate fruit pulp feedstock. Figure 3 shows the typical HPLC profile of phenolic constituents of the pomegranate fruit feedstock that was extracted with alcohol. These results indicate that the major constituents in the pomegranate fruit pericarp are punicalagin A and B, whereas punicalin and ellagic acid are minor constituents.

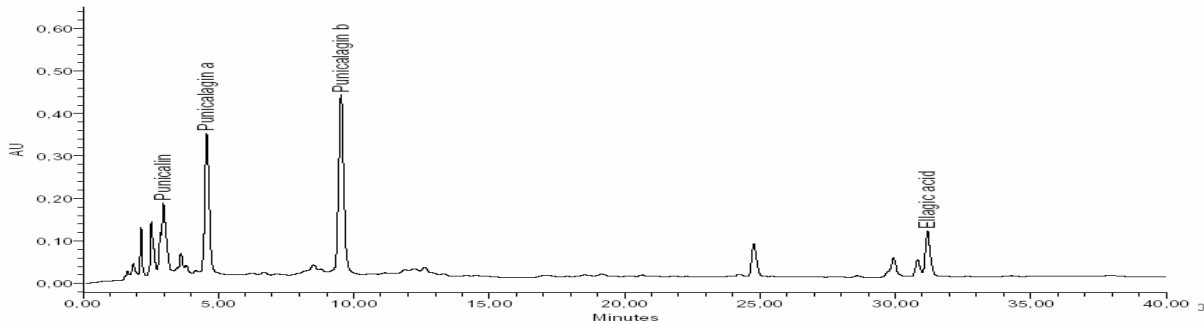


Figure 3. HPLC chromatogram of pomegranate feedstock sample processed with alcohol

Table summarizes the distribution of individual phenolic compounds in the feedstock and in each of the extracts. There was no significant difference in the content of total phenolics (the sum of punicalagin A+B, punicalin and ellagic acid) between the pomegranate pulp water extract-

ed (WE) and alcohol extracted (AE) feedstock: 7,8±0,3 and 7,4±0,2% on a dry weight basis, respectively. It was also evident that, of the total phenolic constituents in the pomegranate pulp, there was a minimum of 95,0% punicalagins.

Table. Concentration and distribution of individual phenolics constituents and content of total phenolics in the pomegranate pulp feedstock, the pomegranate extracts (per cent/dry weight) and pomegranate juices (mg/L)

Samples	Punicalagin A	Punicalagin B	Punicalin	Total punicalagins	Ellagic acid	Punicalagins +ellagic acid
Feedstock WE, % dry weight	3,0±0,2	4,4±0,3	0,2±0,1	7,6±0,2	0,2±0,1	7,8±0,3
Feedstock AE, % dry weight	2,7±0,2	4,0±0,3	0,3±0,1	7,0±0,2	0,4±0,1	7,4±0,2
Pomegranate WE, % dry weight	17,0±1,2	26,5±1,7	1,5±0,3	45,0±2,1	0,8±0,2	45,8±1,2
Pomegranate AE	14,0±0,8	23,0±1,3	1,4±0,3	38,4±1,9	3,9±0,2	42,3±1,1
Single-strength pomegranate juice, mg/L	761±30	1226±54	108±18	2095±50	121±12	2216±70
Commercial pomegranate juice, mg/L	57±11	133±21	21±5,0	221±19	95±12	317±13

Individually, the contents of punicalagin A and punicalagin B in the WE were 3,0±0,2% and 4,4±0,3% dry weight respectively; in the AE, the contents of punicalagin A and punicalagin B were 2,7±0,2% and 4,0±0,3%, respectively. There were no differences in punicalin content between the two types of sample preparations (~ 0,2±0,1%), whereas the content of ellagic acid was higher in AE (0,8±0,2%) than in WE (0,4±0,1%) pomegranate feedstock (table 1). The higher content of ellagic acid in the AE feedstock was

possibly due to its preferential solubility in alcohol compared to water.

*HPLC analysis of phenolic constituents in the pomegranate extracts.* HPLC chromatograms of pomegranate pulp WE and AE extracts are provided in figures 4 and 5, respectively. The major phenolic constituents in the WE and AE extracts were punicalagins, calculated as 45,0±2,1% and 38,4±1,9% dry weight, respectively. Furthermore, the HPLC

chromatogram profile of each type of extract is matched to their HPLC profiles of the pomegranate pulp feedstock. This

indicates that, under these experimental conditions, there was no degradation of major or minor constituents.

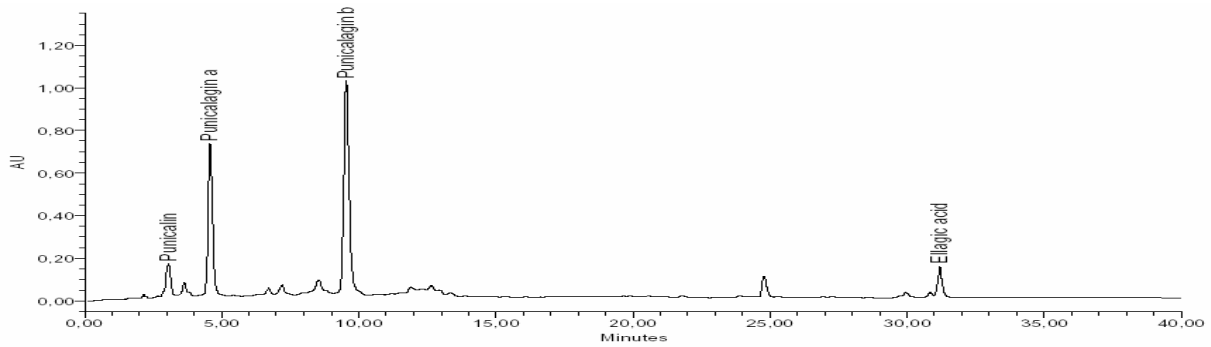


Figure 4. HPLC chromatogram of phenolic constituents of the pomegranate water extract

Of the total phenolics in the extracts (sum of punicalagins, punicalin and ellagic acid), the punicalagins constituted approximately  $98 \pm 2,5\%$  in the WE and  $91 \pm 2,1\%$  in the AE of pomegranate pulp. It was also interesting to note that the ratio of punicalagin B to punicalagin A was approximately  $1,6 \pm 0,2$ , regardless of the solvent used in the extraction processes. In addition, the ellagic acid content was shown to always be higher in the AE ( $3,9 \pm 0,2\%$ ) than

in the WE ( $0,8 \pm 0,2\%$ ) extracts. Due to limited solubility of ellagic acid in water, some ellagic acid is apparently retained in the pomegranate pulp feedstock after water extraction. By examining this, the residue of pomegranate pulp remaining after water extraction was re-extracted with alcohol in a secondary extraction. Figure 6 shows the HPLC chromatogram of the pomegranate pulp extract that was obtained after alcohol re-extraction.

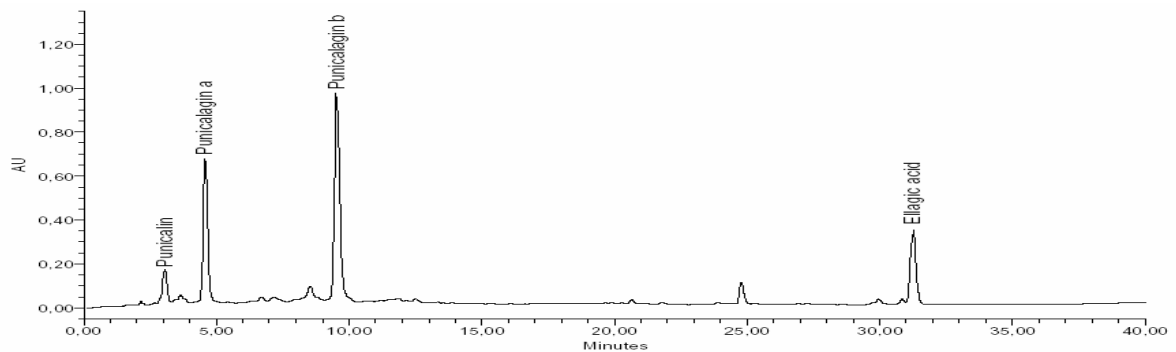


Figure 5. HPLC chromatogram of phenolic constituents of the pomegranate alcohol extract

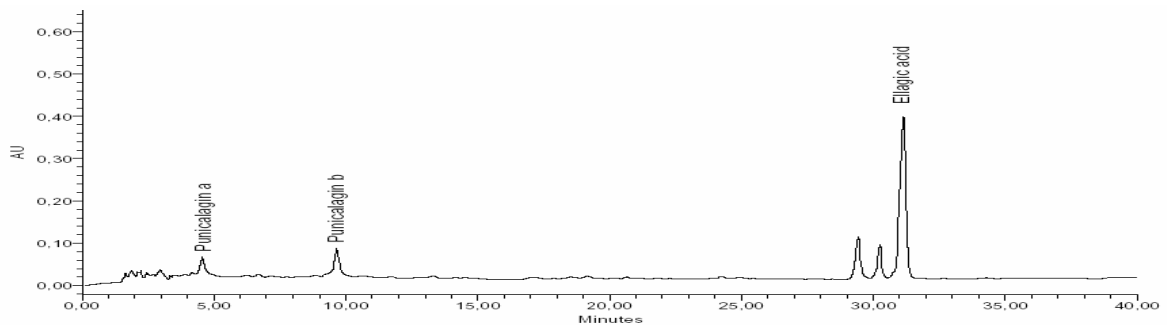


Figure 6. HPLC chromatogram of the pomegranate pulp residue after water extraction and further re-extraction with alcohol

This data indicates that, after water extraction, the ellagic acid – amounting to  $2,8 \pm 0,3\%$  dry weight – was retained in the pomegranate pulp feedstock. The pomegranate pulp residue resulting from primary water extraction and sec-

ondary alcohol extraction did not show any significant amount of punicalagins (less than  $0,1\%$  dry weight), indicating that water extraction was sufficient for complete extraction of punicalagins from the original feedstock ma-

terial. However, water extraction was not sufficient for complete extraction of ellagic acid. As the differences in the content of total phenolics between these two types of pomegranate extracts was relatively insignificant, it is evident from the overall data that, regardless of solvent used during the extraction process, the punicalagins are the major phenolic constituents in the pomegranate pulp extract.

*HPLC analysis of phenolic constituents in pomegranate juices.* Finally, a comparative evaluation was carried out on the distribution of phenolic constituents in pomegranate juices produced either commercially to be sold as a consumer product or experimentally in the laboratory.

Figures 7 and 8 demonstrate the HPLC chromatogram profiles of phenolic constituents in freshly squeezed single-

strength pomegranate juice and a commercially available pomegranate juice. These results indicate that the punicalagins represent the major constituents in both pomegranate juices, although their absolute concentration was significantly lower in the commercial pomegranate juice. The single-strength pomegranate fruit juice contains  $2,216 \pm 70$  mg/L phenolics (94% punicalagins), whereas the content of these constituents in the commercial juice was  $317 \pm 13$  mg/L (70% punicalagins). Another interesting observation worth mentioning is that the ratio of punicalagin B to ellagic acid was highest in the freshly produced pomegranate juice (~10) and the lowest (1,4) in the commercial juice. It is possible that a relatively high concentration of ellagic acid in the commercial juice may have resulted from partial degradation of punicalagins during juice sterilization and/or its storage in an acidic pH medium.

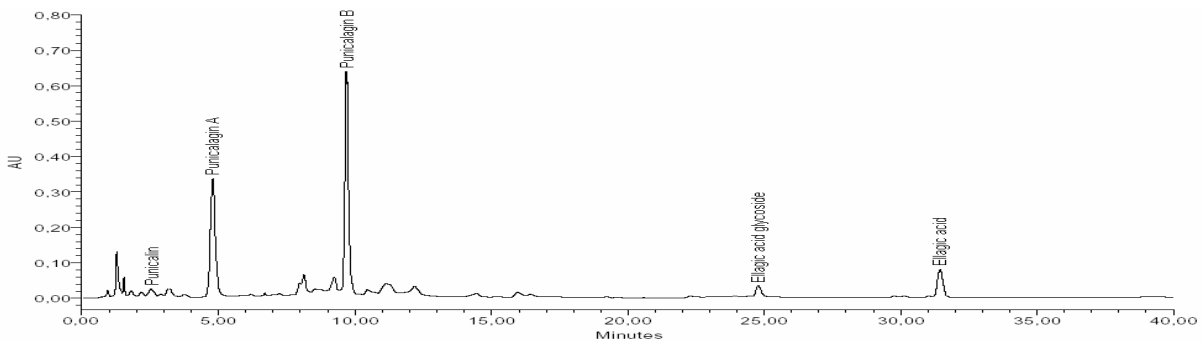


Figure 7. HPLC chromatogram profile of fresh single-strength pomegranate juice

The weight of available scientific evidence, including the present study, support the conclusion that the reliability of the standardization of commercial pomegranate extracts can be immediately and substantially improved by including all relevant phenolic constituents

as essential marker compounds to accurately reflect the natural properties of the whole fruit. This is practical to do by using the appropriate HPLC fingerprints in easily reproducible quality-control procedures and quality-assurance programs.

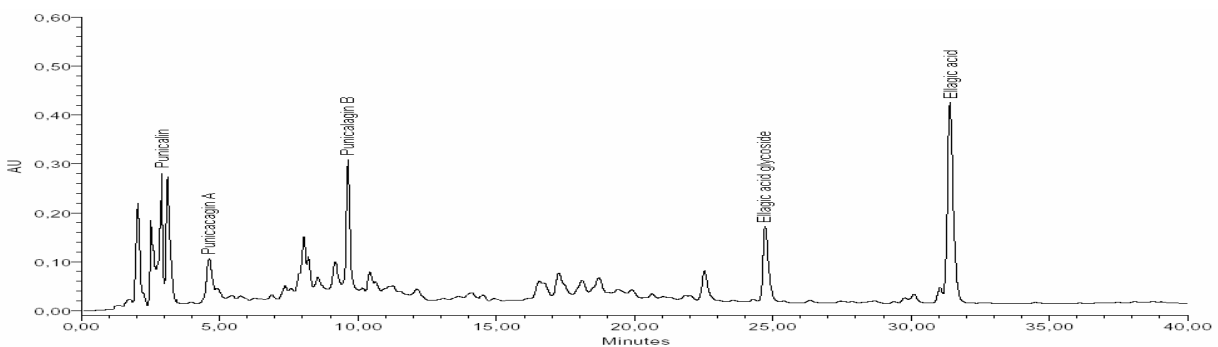


Figure 8. HPLC chromatogram profile of phenolic constituents of commercial pomegranate juice

Ellagic acid by itself, which is currently used as marker compound to evaluation the authenticity of pomegranate extract (figure 9), is an inadequate and unreliable marker that is easily vulnerable to adulteration, which is now obviously obsolete. A new, more comprehensive standard is now readily available, which should include

HPLC verification of the total punicalagins content, including punicalagin A and B and punicalin, as well as ellagic acid. Simply put, this advanced method would take into account the presence of the punicalagins in their naturally occurring ratios, as found in the original fruit. This added dimension of authenticity is essential

to ensure accurate quality and reliable antioxidant efficacy, because these unique compounds are unusually concentrated in pomegranate fruit pulp at very high lev-

els. Other independent research has demonstrated the high antioxidant activity that these punicalagins possess [14,27].

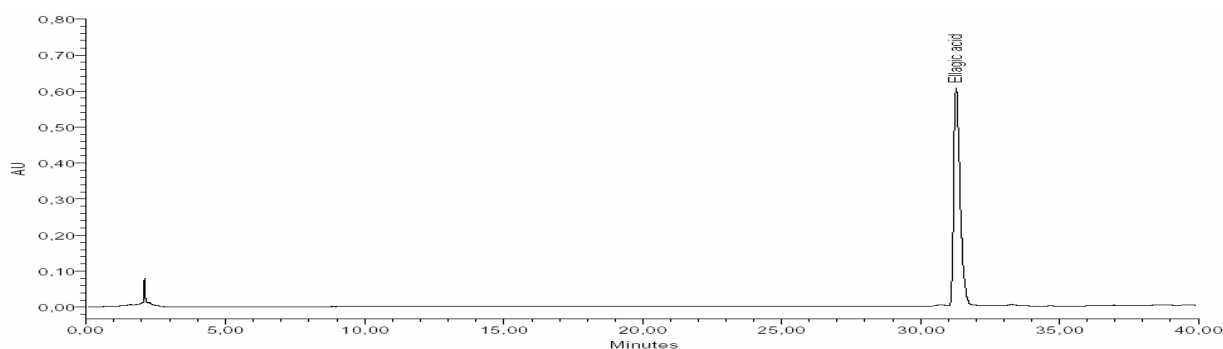


Figure 9. HPLC chromatogram fingerprint of 'pomegranate' extract sold as dietary supplement standardized to the ellagic acid

This conclusion is clearly supported by the consistent comparative analyses of the antioxidant activity of the whole juice with each of the component phenolic groups [14]. The total antioxidant activity of the whole pomegranate juice was equivalent to that of a solution of 20,5 mM of Trolox [14]. However, the contribution of the individual phenolics to the pomegranate juice antioxidant activity was significantly different. For instance, the anthocyanins accounted for only 1,4 mM of Trolox or 7% of the total antioxidant activity and ellagic acids accounted for only 0,5 mM of Trolox or 2% of the total antioxidant activity, whereas the punicalagins accounted for 9,9 mM Trolox [14] or 48% of the total. This indicates that the high observed antioxidant capacity of pomegranate juices is mainly due to the presence of the punicosides. The remaining 43% of total antioxidant activity is possibly due to punicalin and other unidentified constituents. Based on available data, it is now reasonable to conclude that the most significant identifiable antioxidant compounds in pomegranate are the punicosides and that the anthocyanins and ellagic acid only make a relatively minor contribution to the total antioxidant capacity of pomegranate extracts. In addition to high antioxidant activity, the punicalagins have been shown to be responsible for anti-microbial properties [19]. These authors have also suggested that punicalagins should be the chemical marker of choice for the standardization of pomegranate extracts as a phyto-pharmaceutical for this alternative application [19]. Finally, punicalagins have been shown to inhibit HIV replication and HIV reverse transcriptase in infected lymphocytes with minimal cytotoxicity, having an  $ID_{50}$  of 8 and 5  $\mu$ M, respectively [25].

Thus, both the weight of prior research and the trend of newer studies reinforce the proposition that all HPLC-identifiable punicalagin, as well as ellagic acid, should be included as essential markers for reliable standardization in order to accurately predict and ensure optimal efficacy of

pomegranate products. The vast majority of commercially available pomegranate extracts still limit their standardization to ellagic acid by itself. Ellagic acid is not unique to pomegranate fruit, as its presence has been widely reported in other plants and fruits [9]. More importantly, it is abundantly available in an inexpensive synthetic form [22], which can be added to pomegranate residues, making adulteration tempting and undetectable by using such an obsolete standard. Such adulterated products can then be sold for substantially higher prices, endangering the credibility of legitimate pomegranate extract in the eyes of both consumers and regulatory officials. Fortunately, the timely results of the present study provide all honest parties concerned a practical technical solution to the threat of adulteration. This solution is an improved method of evaluation of authenticity of pomegranate fruit extract, based on all the punicosides that are unique to pomegranate. It eliminates all potential adulteration risks by establishing a sound scientific basis for legitimate products. Products that are based on this improved standard will be able to claim that the efficacy of pomegranate-derived products, including its antioxidant activity, has been maintained by using an HPLC protocol that can reliably verify their quality by independent analyses. Producing a reliable extract depends on the use of appropriate marker compounds that guarantee an end product with predictable efficacy. Standardizing pomegranate products to both their punicalagins and ellagic acid content, instead of to ellagic acid only – especially for those products with high antioxidant levels and other health-related claims – is now both appropriate and compelling. These results suggest that ellagic acid is not the likely source of the unique phytotherapeutic effects of pomegranate and, therefore, is not a reliable sole constituent to use for reliably standardizing its extracts. This is why we propose that the content of the total punicalagins (punicosides) and its minor constituent ellagic acid be adopted hereafter as a new and more reliable method for evaluation of the pomegranate extracts authen-

ticity. This will more effectively and objectively ensure their efficacy and value, based on a readily reproducible and more comprehensive quality-assurance methodology. In conclusion, we suggest using the term “punicosides” instead of the generic “punicalagins”.

## REFERENCES

1. Adams L. et al. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signalling in colon cancer cells // *J. Agricult. Food Chemistry*. – 2006. - N8. – P. 980-985.
2. Ahmed S., Wang N. et al. Punica granatum L. extract inhibits IL-1beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kappaB in human chondrocytes in vitro // *J. Nutrition*. – 2005. - N135. – P. 2096-2102.
3. Ajaikumar K., Asheef M. et al. The inhibition of gastric mucosal injury by Punica granatum L. (pomegranate) methanolic extract // *J. Ethnopharmacology*. – 2005. - N96. – P. 171-176.
4. Aviram M., Dorenfeld L. et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, low-density lipoprotein modifications and platelet aggregation: studies in the atherosclerotic apolipoprotein E deficient mice and in humans // *Am. J. Clinical Nutrition*. – 2000. - N71. – P. 1062-1076.
5. Aviram M. Pomegranate juice as a major source for polyphenolic flavonoids and it is most potent antioxidant against LDL oxidation and atherosclerosis // *Free Radical Res*. – 2002. - N36. – P. 71-72.
6. Aviram M., Fuhrman B. et al. Pomegranate juice polyphenols decreases oxidative stress, low-density lipoprotein atherogenic modifications and atherosclerosis // *Ibid*. – P. 72-73.
7. Braga L., Leite A. et al. Synergic interaction between pomegranate extract and antibiotics against *Staphylococcus aureus* // *Canadian J. Microbiology*. – 2005. - N51. – P. 541-547.
8. Braga L., Shupp J. et al. Pomegranate extract inhibits *Staphylococcus aureus* growth and subsequent enterotoxin production // *J. Ethnopharmacology*. – 2005. - N4. – P. 335-359.
9. Daniel E., Prupnick A., et al. Extraction, stability and quantitation of ellagic acid in various fruits and nuts // *J. Food Composition and Analysis*. – 1989. - N2. – P. 338-349.
10. de Nigris F., Williams-Ignarro S. et al. Beneficial effects of pomegranate juice on oxidation-sensitive genes and endothelial nitric oxide synthase activity at sites of perturbed shear stress // *PNAS*. – 2005. - N29. – P. 4896-4901.
11. Evreinoff V. Le grenadier // *Fruits d'Outre-Mer*. – 1949. - N4. – P. 161-170.
12. Esmailzadeh A., Tahbaz F. et al. Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia // *J. Medicinal Food*. – 2004. - N7. – P. 305-308.
13. Fuhrman B., Volkova N., Aviram M. Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages // *J. Nutrition Biochemistry*. – 2005. - N16. – P. 570-576.
14. Gil M., Tomas-Barberan F. et al. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing // *J. Agricultural Food Chemistry*. – 2000. - N48. – P. 4581-4589.
15. Jassim S., Denyer S. et al. Antiviral or antifungal composition and method // *US Patent*. – 2001. February 13. – vol. 6. - N187. – P. 316.
16. Jeune M., Kumi-Diaka J., Brown J. Anticancer activities of pomegranate extracts and genistein in human breast cancer cells // *J. Medicinal Food*. – 2005. - N8. – P. 469-75.
17. Kwak H., Jeon S. et al. beta-Secretase (BACE1) inhibitors from pomegranate (*Punica granatum*) husk // *Arch. Pharmacology Research*. – 2005. - N28. – P. 1328-1332.
18. Loren D., Seeram N. et al. Maternal dietary supplementation with pomegranate juice is neuroprotective in an animal model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *Pediatric Research*. – 2005. - N57. – P. 858-864.
19. Machado T., Leal I. et al. Antimicrobial ellagitannin of *Punica granatum* fruits // *J. Brazilian Chemical Society*. – 2002. - N13. –P. 5.
20. Malik A., Afaq F. et al. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer // *PNAS*. – 2005 – P. 14813-14818.
21. Mehta R., Lansky E. Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in a mouse mammary organ culture // *Eur. J. Cancer Prevention*. – 2004. - N13. – P. 345-348.
22. Mizusawa K., Imai Y. et al. Process for production of ellagic acid // *US Patent*. – 1993. July 27. – vol. 5. - N231. – P. 193.
23. Mori-Okamoto J., Otawara-Hamamoto Y. et al. Pomegranate extract improves a depressive state and bone properties in menopausal syndrome model ovariectomized mice // *J. Ethnopharmacology*. – 2004. - N92. – P. 93-101.
24. Neurath A., Strick N. et al. Punica granatum (Pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide // *BMC Infective Diseases*. – 2004. - N4. –P. 41.
25. Nonaka G., Nishioka I. et al. Anti-AIDS agents, 2: Inhibitory effects of tannins on HIV reverse transcriptase and HIV replication in H9 lymphocyte cells // *J. Natural Products*. - 1990. - N53. –P. 587-595.
26. Pennisi E. Enzymes Point Way to Potential Alzheimer's Therapies // *Science*. – 1999. - N286. – P. 650-651.
27. Plumb G., de Pascual-Teresa S. et al. Antioxidant properties of galocatechin and prodelpinidins from pomegranate peel // *Redox Reports*. – 2002. - N7. – P. 41-46.
28. Seeram N., Adams L. et al. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice // *J. Nutrition Biochemistry*. – 2005. - N16. –P. 360-367.
29. Sumner M., Elliott-Eller M. et al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease // *Am. J. Cardiology*. – 2005. - N96. – P. 810-814.
30. Stewart G., Jassim S. et al. The specific and sensitive detection of bacterial pathogens within 4 h using bacteriophage amplification // *J. Applied Microbiology*. – 1998. - N84. – P. 777-783.
31. Syed D., Malik A. et al. Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes // *Photochemistry and Photobiology*. – 2005. - N81. – P. 38-45.
32. Velliquette R., O'Connor T., Vassar R. Energy inhibition elevates beta-secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice: possible early events in Alzheimer's pathogenesis // *J. Neuroscience*. – 2005. - N23. – P. 10874 -10883.

## SUMMARY

### A NEW METHOD OF STANDARDIZATION OF HEALTH-PROMOTING POMEGRANATE FRUIT (PUNICA GRANATUM) EXTRACT

Jimenez del Rio M<sup>1</sup>., Ramazanov A<sup>2</sup>., Sikorski S<sup>3</sup>., Ramazanov Z<sup>4</sup>., Chkhikvishvili I.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Polifenoles Naturales SL, Poligono Industrial Las Majoreras Ingenio, Las Palmas, Canary Islands, Spain; <sup>2</sup>State University of New York, Orange County Community College, USA; <sup>3</sup>Garden of Life USA; <sup>4</sup>National Bioscience Corporation, USA; <sup>5</sup>Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia

This study analyzes the major phenolic constituents of pomegranate fruit juice and pericarp feedstock, and dry extracts thereof, using high-performance liquid chromatography. Pomegranate pericarp was extracted with water (WE) and alcohol (AE) as solvents, and liquid extracts were subsequently freeze-dried. The results indicate that ellagitannins punicalagin A and punicalagin B are the major constituents in the primary pomegranate feedstock and in both types of extracts. Ellagic acid, a common botanical constituent that is currently used to standardize pomegranate extracts, as well as ellagitannin punicalin, were found to be only minor constituents. Total punicalagins (the sum of punicalagins A+B and punicalin) and ellagic acid content in the pomegranate fruit pericarp feedstock WE were 7,6±0,3% and 0,2±0,1% by dry weight, respectively, and in the AE feedstock 7,0±0,2 and 0,4±0,1%, respectively. Total phenolic content (the sum of punicalagins and ellagic acid) in the pomegranate WE and AE were 45,8±1,2% and 42,3±1,1%, respectively. The concentrations of ellagic acid in the pomegranate WE and AE were 0,8±0,2% and 3,9±0,2%, respectively. Total phenolics in fresh single-strength pomegranate whole fruit juice contained 2,216,±70 mg/L (95% punicalagins), whereas commercial pomegranate juice that was purchased from local stores was 317±13 mg/L (70% punicalagins). Our results strongly suggest that the commercially produced pomegranate extracts should be standardized to the content of total punicalagins as well as ellagic acid. The current standard uses only ellagic acid, which is unreliable, potentially misleading and vulnerable to commercial adulteration.

**Key words:** authenticity of pomegranate, ellagic acid, punicalagin, punicosides.

## РЕЗЮМЕ

### НОВЫЙ МЕТОД СТАНДАРТИЗАЦИИ ЭКСТРАКТА ГРАНАТА (PUNICA GRANATUM) ПО ВЕЩЕСТВАМ, ПОЛЕЗНЫМ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

Мигель Хименес дель Рио<sup>1</sup>, Рамазанов А.З.<sup>2</sup>, Сикорски С.<sup>3</sup>, Рамазанов З.М.<sup>4</sup>, Чхиквишвили И.Д.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Натуральные полифенолы, Политехнический индустриальный институт, Лас-Палмас, Канарские острова, Испания; <sup>2</sup>Нью-Йоркский государственный университет, Орандж Каунти Союзный колледж, США; <sup>3</sup>Сад жизни, США; <sup>4</sup>Национальная корпорация по биологическим наукам, Нью-Йорк, США; <sup>5</sup>Институт медицинской биотехнологии, Тбилиси, Грузия

Изучены основные фенольные соединения сока граната и сухих экстрактов, полученных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Гранат экстрагировали водой (ВЭ) и спиртом (СЭ) и полученные экстракты лиофильно сушили на холоде. Результаты анализа показали, что в этих пробах главными эллагитанинами являются пуникалагин А и В, а эллаговая кислота, наряду с пуникалином, является всего лишь минорным компонентом. Общее количество пуникалагинов (сумма пуникалагина А+В и пуникалина) и эллаговой кислоты составляет в ВЭ остатка кожуры граната 7,6% и 0,2% на сухой вес, а СЭ - 7,0% и 0,4%, соответственно. Общее количество фенольных соединений (ФС) в обоих экстрактах составило вместе 45,8% и 42,3%, концентрация эллаговой кислоты 0,8% и 3,9%. Общее количество ФС в свежем соке граната составляет 2216 мг/л (95% пуникалагинов), а в гранатовом соке, приобретенном в местном магазине 317 мг/л (70% пуникалагинов). Наши результаты однозначно свидетельствуют о том, что для определения качества гранатовых продуктов, включая сухие экстракты и соки, прежде всего, необходимо качественное и количественное определение пуникалагина А+В (основные компоненты), а также пуникалина и эллаговой кислоты. В настоящее время стандарт на гранатовые продукты включает только эллаговую кислоту, что не соответствует качественным характеристикам гранатовых продуктов с учетом веществ, особенно полезных для здоровья, а также открывает возможности для фальсификации качества биологически-активных продуктов, полученных из граната.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава



## EFFICIENCY OF PHARMACOLOGICALLY-ACTIVE ANTIOXIDANT PHYTOMEDICINE RADICAL FRUITS™ IN TREATMENT OF HYPERCHOLESTEREMIA AT MEN

Abidov M<sup>1</sup>., Jimenez del Rio M<sup>2</sup>., Ramazanov A<sup>3</sup>., Kalyuzhin O<sup>4</sup>., Chkhikvishvili I.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Immunopathology, Center of Modern Medicine, Moscow, Russia;* <sup>2</sup>*Polifenoles Naturales SL, Poligono Industrial Las Majoreras Ingenio, Las Palmas, Canary Islands, Spain;* <sup>3</sup>*State University of New York, Orange Country Community College, Middletown, NY USA;* <sup>4</sup>*Sechenov IM Moscow Medical Academy, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;* <sup>5</sup>*Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia*

Epidemiological studies provide convincing evidence that diets rich in fruit derived antioxidants are associated with decreased risk of cardiovascular disease [1-9]. According to Gillman et al. [5], consumption of fruits and vegetables may protect against development of stroke in men. Results of epidemiological studies have also suggested that a high dietary intake of fruit is associated with a reduced risk of ischemic stroke [10].

Free radical mediated reactions play a key role in the pathogenesis of atherosclerosis and development of cardio-vascular disease and virtually every other chronic disease [11-13]. A significant body of research indicates that consumption of foods high in antioxidants provides protection from free radical damage. However, there is no consensus of how antioxidant activity should be measured or compared. This is especially true for the growing number of phenolic/flavonoid compounds for human consumption promoted as antioxidants based strictly on their *in vitro* Oxygen Radical Absorption Capacity (ORAC value) [14,15]. However, the question remains whether an ORAC value of antioxidants means anything more than marker hype because having higher ORAC value not necessarily indicates its functional activity *in vivo*.

Discovery of prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds (isoprostanes) and thromboxanes has opened a new chapter in free radical biology [16-21]. These metabolites of arachidonic acid produced through enzymatic and non-enzymatic oxidation and catalyzed by free radicals have been shown to be accurate indicators of free-radical damage *in vivo* [16-23]. Among these compounds, 8-epi-prostaglandin F<sub>2</sub>α (8-epi-PGF<sub>2</sub>α) and 11-dehydrothromboxane B<sub>2</sub> (11-dehydro-TXB<sub>2</sub>) are of particular clinical importance, since they have been demonstrated to induce vasoconstriction [24] and platelet aggregation [16-18, 25]. In addition, thromboxane has been shown to be a potent bronchoconstrictor [26,27].

The 8-epi-PGF<sub>2</sub>α and 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> levels can be reliably measured in both human plasma and urine. Their increase is associated with advanced age-related degeneration, extensive free radical exposure, hypercholester-

emia and diabetes mellitus [16-18,28-30]. Urinary 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> excretion increases during severe allergic reactions and asthmatic exacerbations, typically accompanied by a significant oxidative stress [23]. Supplementation of antioxidants decreases lipid peroxidation biomarker F<sub>2</sub>-isoprostanes in plasma of smokers [31]. While quantification of these prostanoids is useful for the assessment of free radical-related damage, it may also be used to evaluate functional activity of antioxidant supplements *in vivo* [16-20,22,32].

In this randomized, double-blind, placebo controlled clinical intervention trial we studied the effect of a dietary antioxidant supplement Radical Fruits™ on plasma cholesterol and urinary 8-epi-PGF<sub>2</sub>α and 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> concentrations in none-obese, non-smoking, non-diabetic hypercholesteremic men.

**Material and methods.** Forty-four non-smokers, non-diabetic, non-obese hypercholesteremic male volunteers aged 40±8 years were enrolled in the clinical trial. All subjects had total plasma cholesterol level >280 mg/dL and LDL level >190 mg/dL. Potential subjects underwent a medical examination, including routine laboratory testing and an oral glucose (75 g) tolerance test to eliminate subjects with latent diabetes mellitus type 2. Another selection criterion was absence of renal or thyroid disorders. Subjects taking medications known to influence lipid metabolism and/or individuals engaged in a regular physical exercises were excluded from the study. All subjects enrolled in the clinical trial were car owners, travelling daily to and from work at least 45 min/weekday. The subjects were informed of the study design both verbally and in writing. An informed consent was obtained from each participant.

Subjects were randomly assigned to the Radical Fruits™ group and the placebo group, using simple randomization procedure. Subjects in the treatment group (n=22) were given 900 mg of Radical Fruits™ three times a day before meals. Subjects in the control group (n=22) were given placebo three times a day before meals. For fifteen days prior to the beginning of the

trial, all patients underwent a period of diet counseling and medical observation. Both groups followed a phenolic-restricted diet for 2 weeks prior to the beginning of the clinical trial and throughout 4 weeks of the trial. The investigators provided all food and beverages. Daily dietary intake was restricted to 2,000 kcals, 50% of which derived from carbohydrates, 25% from protein and 25% from fat (table 1). The food containers were labeled as No.1, 2, and 3 for breakfast, lunch and dinner respectively. Calorie distribution throughout the day was as follows: 30% for breakfast (between 7-8 AM), 45-50% for lunch (between 1-2 PM) and 20-25% for dinner (no later than 6-7 PM). Subjects were instructed to consume all the food and beverages designated by the dieticians and provided by the Institute and not to consume any other food or beverages besides water. In addition, osmolar excretion rate technique was utilized to verify nutritional intake as described elsewhere [33]. This method is based on the

comparison between urine osmolar excretion rate and the urine weight. The values for urine osmolar excretion rate expected from the dietary nitrogen, sodium, and potassium were obtained using a Micro-Osmometer (Advanced Instruments, Inc., Needham Heights, MA, USA). Food record analysis, body composition, blood and urine samples were assessed on admission and then weekly for the duration of the trial. During the clinical phase subjects were required to come in twice a week for an observation visit, weighing and compliance assessment. The subjects were encouraged to maintain their regular lifestyle throughout the duration of the study. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Medical Center. The information on the placebo and the treatment became available to the investigators and volunteers only after the completion of trial, and after statistical analysis was performed.

Table 1. Physical characteristics and daily nutrient intake of male volunteers

Variable assessed	Placebo group (n=22)	Radical Fruits™ (n=22)
Physical characteristics		
Age, years	40±12	41±10
Height, cm	172±10	170±12
Body weight, kg	81±7	82±6
Daily nutrient intake		
Total calories intake	2,000	2,000
Carbohydrates (%)*	50,0	50,0
Fat (%)*	25	25
Protein (%)*	25	25

as percent of total energy intake

**Blood and Urine collection.** Venous blood and urine samples were collected into tubes containing 1 g/L sodium EDTA. Blood and urine samples were collected once a week in the morning during 4 weeks of the trial. Plasma samples were prepared within 1 hour after the blood collection by centrifugation at 600 x g for 15 min at 4°C. Blood samples were kept in the dark and on ice until centrifugation. Plasma samples were immediately divided into aliquots and stored under argon at -70°C. Urine samples were collected at the beginning and at the end of the clinical trial. The volumes of the collected urine samples were measured and aliquots were stored at -20°C.

Urinary 8-epi-PGF2 $\alpha$  was analyzed by enzyme-linked immuno-sorbent assay according to a modified version of the method described elsewhere [16-19,34]. Urinary 11-dehydro-TXB2 concentration was analyzed by the method described elsewhere [35].

Total cholesterol was determined by an enzymatic method [36]. The concentration of HDL was measured enzymatically after precipitation of LDL with phosphotungstic acid and magnesium chloride [37]. The LDL fraction was isolated by single vertical-spin density gradient ultracentrifugation as

described elsewhere [38,39]. Plasma triglycerides were measured using modified method described previously [40]. Urinary creatinine was determined using a standard clinical chemisttains 685 mg of the following blend: prune concentrate containing minimum 60% fruit phenolics, pomegranate fruit concentrated extract containing 40% punicosides (punicalagins) and ellagic acid ellagitannins (total 80% polyphenols), apple fruit extract standardized to 5% phloridzin and 60% apple flavonoids and phenolics constituents, white cherry fruit extract concentrate containing 60% fruit phenolics, spring grape leaves/stem concentrate containing 90% polyphenols and dihydroquercetin-3-rhamnoside (taxifolin-glycoside). Complete phytochemical and nutritional information and supplement facts can be found at [www.gardenoflifeusa.com](http://www.gardenoflifeusa.com).

Results are expressed as means  $\pm$  SD. Descriptive statistics were computed for the baseline data. The data before and after the treatment were analyzed using two-way repeated-measures Analysis of Variance (ANOVA) technique. When significant interactions were observed, pairwise comparisons were made within groups using least-square mean estimates from the ANOVA models. Statistical significance was set at  $p < 0,001$ .

**Results and their discussion.** The 4-week clinical trial demonstrated that the Radical Fruit™ supplementation is well tolerated. No subjects reported adverse effects. Both treatment and placebo groups reported no adverse effects throughout the trial. Specifically, there was no evidence of increase in blood pressure, changes in urine pH, allergic reactions or signs of heart failure.

This clinical trial provides strong evidence for the hypothesis that supplementation with concentrates of fruits, such as pomegranate, apple, cherry, prunes reduces total cholesterol and LDL and increases HDL levels in plasma, thus suggesting their beneficial effect in age-related cardiovascular diseases. This study also demonstrates a significant inverse association between such supplementation and

formation of oxidative metabolites of arachidonic acid.

Administration of Radical Fruits™ for 4 weeks resulted in statistically significant reduction in total plasma cholesterol from 280±23 to 250±11 mg/dL (net reduction 30,2±5,3mg/dL; p<0,001). In the placebo group total plasma cholesterol level was reduced from 280±23 mg/dL to 275±12 mg/dL (net reduction 5,0±2,5mg/dL, p>0,001) (table 2). Plasma LDL concentration was reduced from 195±23 to 169±21 mg/dL (net reduction 26,2±4,3%, p<0,001) in the Radical Fruits™ group and from 195±23 to 190±24mg/dL in the placebo group (net reduction 5,0±2,3%, p>0,001). Plasma HDL increased from 49±1,6 to 52±1,2 mg/dL in the Radical Fruits™ group (p<0,001), whereas there was no statistically significant changes in the HDL levels in the placebo group (table 2).

Table 2. Effect of 4 weeks supplementation of Radical Fruits™ on cholesterol, urinary 8-epi-PGF2α and 11-dehydro-TXB2 pg/mg in male volunteers with hypercholesteremia

Groups	Cholesterol mg/dL	LDL, mg/dL	HDL, mg/dL	8-epi-PGF <sub>2α</sub> pg/mg creatinine	11-dehydro-TXB <sub>2</sub> pg/mg
Baseline	280±23	195±23	49±1.6	450 ±170	1200 ±420
Placebo, n=22	275±12	190±24	48±1.4	420 ±165	1180 ±390
Radical Fruits™, n=22	250 ±11*	169 ±21*	52 ±1.2*	330 ±159*	790 ±320*

Values are mean ± SD, \*p<0,01

The increase in HDL and the reduction in total plasma cholesterol and LDL levels in the Radical Fruit™ group correlated with the decrease of urinary concentrations of 8-epi-PGF2α from 450±170 to 330±159 pg/mg creatinine (p<0,001). The concentration of urinary 11-dehydro-TXB2 was also reduced from 1200±420 to 790±320 pg/mg creatinine (p<0,001). No statistically significant changes were observed in the placebo group (table 2). The results of our intervention trial indicate a significant inverse correlation between administration of Radical Fruits™ and total plasma cholesterol concentration. In addition, we found that administration of Radical Fruits™ was associated with reduction of plasma LDL and increase in plasma HDL concentrations.

Research indicates that consumption of fruits and vegetables high in bioavailable and functional antioxidants reduces free radical damage to cells, tissues, and organs [1-7]. Over time it appears that consumption of fruit-derived antioxidants promote health and may reduce the incidence of age-related cardiovascular and neurodegenerative diseases. Supplementation with Radical Fruits™ provided significant protection from free radicals as evidenced by reduction in urinary isoprostanes and 11-dehydro-TXB2 concentrations. All changes were highly statistically significant. Therefore, we conclude that Radical Fruits™ supplementation should be considered for reducing the risk of atherosclerosis.

Consistent with its many traditional uses, scientific evidence suggests that certain fruits are potent inhibitors of

atherosclerosis development [1-6]. For example, pomegranate appears to significantly increase activity of paraoxonase 1 (PON1) enzyme in patients with hypercholesteremia and diabetes. Increased PON1 activity promotes formation of HDL, and offers greater protection against LDL oxidation, thereby reducing progression of atherosclerosis [1-4]. Results of this trial are in agreement with these findings, since the present study demonstrates that supplementation with Radical Fruits™ containing a significant amount of pomegranate extract increases HDL levels and reduces formation of isoprostanes and tromboxanes. The impressive ability of pomegranate to inhibit lipid peroxidation both in vitro (including isolated LDL and HDL, and in several other oxidative systems) and in vivo has been demonstrated previously [1-4]. Aqueous extract of pomegranate was also shown to suppress lipid peroxidation [1-4]. Polyphenolic antioxidants present in commercial pomegranate juice may also contribute to the reduction of oxidative stress and atherogenesis [41]. Administration of pomegranate juice to hypercholesterolemic mice at various stages of experimental disease significantly reduced progression of atherosclerosis, which may have an implication for the prevention and/or treatment of cardiovascular disease and its clinical manifestations in men [41].

Multiple individual components identified in Radical Fruits™, such as punicalagins, ellagic and chlorogenic acid (CA), and fruit derived flavonoids have been shown significant health promoting properties. Dihydroquercetins

inhibit cholesterol synthesis and lower plasma triglycerides [42] via suppression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase activity, a key enzyme in cholesterol synthesis [43,44]. However, unlike common cholesterol-lowering drugs, dihydroquercetins possess beneficial hepatoprotective, antioxidant, anti-inflammatory and lipolytic properties [42,45-51].

Anti-platelet aggregation effect of cherry and blueberry extracts has been well documented and is contributed to constituents such as CA and flavonoids. CA derivative hydroxycinnamic acid (caffeic acid) is strong 5-lipoxygenase inhibitors, which might also contribute to formation of thromboxanes from arachidonic acid [52]. The 5-lipoxygenase is also a key enzyme in the synthesis of leukotrienes involved in pathogenesis of atherosclerosis and neurodegeneration. In addition, it was recently demonstrated that CA possess strong hydroxyl radical neutralizing activity [53]. Supplementation with apple peels has been demonstrated to have a superior effect on plasma lipids and on plasma antioxidant capacity than fruit pulps [54-56]. Apples are a common source of dietary phenolic compounds in typical European and North American diets. The peels are particularly regarded a valuable source of phenolic antioxidants [56]. Lyophilized apple supplementation reduces not only plasma cholesterol and LDL levels, but also accumulation of triglycerides in the heart and liver in animals with induced plurimetabolic syndrome. The apple extracts reduced glucosuria and proteinuria, suggesting protection from oxidative stress resulting in renal dysfunction [54].

The combination of different fruit extracts and concentrates with diverse antioxidant profiles and biological activity combined in Radical Fruits™ results in their synergistic effect on plasma lipids and urinary isoprostanes and tromboxanes in men with hypercholesteremia. This study indicates that Radical Fruits™ may be a valuable option in hypercholesteremia management and should be considered for an investigation of its preventative and/or therapeutic role in cardio-vascular disease.

## REFERENCES

1. Aviram M., Dornfeld L. et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – N 71(5). – P. 1062-1076.
2. Aviram M., Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure // *Atherosclerosis.* – 2001. – N 158(1). – P. 195-198.
3. Aviram M., Dornfeld L. et al. Pomegranate juice flavonoids inhibit low-density lipoprotein oxidation and cardiovascular diseases: studies in atherosclerotic mice and in humans // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 2002. – N 28(2-3). – P. 49-62.
4. Aviram M., Rosenblat M. et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation // *Clin. Nutr.* – 2004. – N23. – P. 423-433.
5. Gillman M.W., Cupples L.A. et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men // *JAMA.* – 1995. – N 273(14). – P. 1113-1117.
6. Hung H.C., Merchant A. et al. The association between fruit and vegetable consumption and peripheral arterial disease // *Epidemiology.* – 2003. – N 14(6). – P. 659-665.
7. Hung H.C., Joshipura K.J. et al. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2004. – N 96(21). – P. 1577-1584.
8. Joshipura K.J., Ascherio A. et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke // *JAMA.* – 1999. – N 282(13). – P. 1233-1239.
9. Joshipura K.J. et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – N 134(12). – P. 1106-1114.
10. Johnsen S.P. et al. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – N 78(1). – P. 57-64.
11. Steinberg D., Witztum J.L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? // *Circulation.* – 2002. – N105. – P. 2107-2111.
12. Verlangieri A.J. et al. Fruit and vegetable consumption and cardiovascular disease mortality // *Med Hypotheses.* – 1985. – N16. – P. 7-15.
13. Diaz M.N., Frei B. et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease // *N Engl J Med.* – 1997. – N337. – P. 408-416.
14. Cao G., Verdon CP. et al. Automated assay of oxygen radical absorbance capacity with the COBAS FARA II // *Clin. Chem.* – 1995. – N41. – P. 1738-1744.
15. Cao G., Sofic E., Prior R. Antioxidant capacity of tea and common vegetables // *J. Agric. Food Chem.* – 1996. – N44. – P. 3426-3431.
16. Morrow J.D. et al. A series of prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds are produced in vivo in humans by a noncyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism // *PNAS.* – 1990. – N87. – P. 9383-9387.
17. Morrow J.D., Awad J.A. et al. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F<sub>2</sub>-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids // *PNAS.* – 1992. – N89. – P. 10721-10725.
18. Morrow J.D., Minton T.A. et al. The F<sub>2</sub>-isoprostane, 8-epi-PGF<sub>2</sub>α a potent agonist of the vascular thromboxane/endoperoxide receptor, is a platelet thromboxane/endoperoxide receptor antagonist // *Prostaglandins.* – 1992. – N44. – P. 155-163.
19. Morrow J.D., Roberts L.J. Mass spectrometry of prostanoids: F<sub>2</sub>-isoprostanes produced by non-cyclooxygenase free radical-catalyzed mechanism // *Methods Enzymol.* – 1994. – P. 163-174.
20. Morrow J.D. et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F<sub>2</sub>-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – N332. – P. 1198-1203.
21. Morrow J.D., Roberts L.J. Mass spectrometric quantification of F<sub>2</sub>-isoprostanes in biological fluids and tissues as measure of oxidant stress // *Methods Enzymol.* – 1999. – N300. – P. 3-12.
22. Awad J.A. et al. Identification of non-cyclooxygenase-derived prostanoid (F<sub>2</sub>-isoprostane) metabolites in human urine and plasma // *J. Biol. Chem.* – 1993. – N268. – P. 4161-4169.
23. Taylor I.K. et al. Thromboxane A<sub>2</sub> biosynthesis in acute asthma and after antigen challenge // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – N143. – P. 119-125.
24. Takahashi K. et al. Glomerular actions of a free radical-generahen // 1994. – N270. – P. 1192-1196.
26. Barnes N.C., Piper P.J., Costello J.F. Comparative effects of inhaled leukotriene C<sub>4</sub>, leukotriene D<sub>4</sub>, and histamine in normal

human subjects // *Thorax*. – 1994. – N39. – P. 500-504.

27. Davidson A. et al., Bronchoconstrictor effects of leukotriene E4 in normal and asthmatic subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – N135. – P. 333-337.

28. Davi G. et al. In vivo formation of 8-Epi-Prostaglandin F2 $\alpha$  is increased in hypercholesterolemia // *Arteriosclerosis, Thrombosis, & Vascular Biology*. – 1997. – P. 3230-3235.

29. Gopaul N.K. et al. Plasma 8-epi-PGF2 $\alpha$  levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus // *FEBS Lett.* – 1995. – N368. – P. 225-229.

30. Wang Z. et al. Immunological characterization of urinary 8-epi-PGF2 $\alpha$  excretion in man // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – N275. – P. 94-100.

31. Dietrich M. et al. Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker f2-isoprostanes in plasma of smokers // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2002. – N11. – P. 7-13.

32. Lynch S.M. et al. Formation of non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) in plasma and low density lipoprotein exposed to oxidative stress in vitro // *J. Clin. Invest.* – 1994. – N93. – P. 998-1004.

33. Roberts S.B. et al. Objective verification of dietary intake by measurement of urine osmolality // *American J. Clin. Nutr.* – 1991. – N54. – P. 774-782.

34. Ciabattini G. et al. Radioimmuno-assay of 11-dehydro-TXB2 in human plasma and urine // *BBA*. – 1997. – N918. – P. 293-297.

35. Tanaka H. et al. Leukotriene (LT)-receptor antagonist is more effective in asthmatic patients with a low baseline ratio of urinary LTE4 to 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin (PG) F1 // *Allergy*. – 1999. – N54. – P. 489-494.

36. Allain C.C. et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol // *Clin. Chem.* – 1974. – N20. – P. 470-475.

37. Assmann G. et al. Quantification of high-density-lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/MgCl2 // *Clin. Chem.* – 1983. – N29. – P. 2026-2030.

38. Chung B.H. et al. Single vertical spin density gradient ultracentrifugation // *Methods Enzymol.* – 1986. – N128. – P. 181-209.

39. Lynch S.M., Frei B. Mechanisms of copper- and iron-dependent oxidative modification of human low-density lipoprotein // *J. Lipid. Res.* – 1993. – N34. – P. 1745-1753.

40. McGowan M.W. et al. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides // *Clin. Chem.* – 1983. – N29. – P. 538-542.

41. Nigris F. et al. Beneficial effects of pomegranate juice on oxidation-sensitive genes and endothelial nitric oxide synthase activity at sites of perturbed shear stress // *PNAS*. – 2005. – N 102(13). – P. 4896-4901.

42. Igarashi K. et al. Effect of astilbin in tea processed from leaves of *Engelhardtia chrysolepis* on the serum and liver lipid concentrations and on the erythrocyte and liver antioxidative enzyme activities of rats // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 1996. – N 60(3) – P. 513-515.

43. Chen T.H. et al. The in vitro inhibitory effect of flavonoid astilbin on 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme a reductase on vero cells // *Zhonghua Yi.* – 1991. – N 64(7). – P. 382-387.

44. Theriault A. et al. Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid // *J. Lipid Res.* – 2000. – N41. – P. 1969-1979.

45. Closa D. et al. Prostanoids and free radicals in C14C-induced hepatotoxicity in rats: effect of astilbin // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. – 1997. – N 56(4). – P. 331-334.

46. Gupta M.B. et al. Anti-inflammatory activity of taxifolin // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1971. – P. 377-382.

47. Han L.K. et al. Norepinephrine-augmenting lipolytic effects

from *Astilbene thunbergii* rhizomes // *J. Nat. Prod.* – 1998. – N 61(8). – P. 1006-1011.

48. Haraguchi H. et al. Protection against oxidative damage by dihydroflavonols in *Engelhardtia chrysolepis* // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 1996. – vol. 60. – N6. – P. 945-948.

49. Teselkin I. et al. Antioxidant properties of taxifolin // *Biofizika*. – 1996. – N 41(3). – P. 620-624.

50. Tiukavkina N. et al. Natural flavonoids as dietary antioxidants and biologically active additives // *Nutrition. (Moscow)*. – 1996. – N2. – P. 33-38.

51. Tiukavkina N., Rulenko I., Kolesnik I. Taxifolin-a new antioxidant and biologically active food additive. – *Nutrition (Moscow)*. – 1997. – N6. – P. 12-15.

52. Koshihara Y. et al. Caffeic acid is a selective inhibitor for leukotrien biosynthesis // *BBA*. – 1983. – N5557. – P. 92-97.

53. Zang L-Y, et al. Effect of chlorogenic acid on hydroxyl radical // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2003. – N247. – P. 205-210.

54. Aprikian O. et al. Lyophilized apple counteracts the development of hypercholesterolemia, oxidative stress, and renal dysfunction in obese Zucker rats // *J. Nutr.* – 2002. – N 132(7). – P. 1969-1976.

55. Leontowicz M. et al. Apple and pear peel and pulp and their influence on plasma lipids and antioxidant potentials in rats fed cholesterol-containing diets // *J. Agric. Food Chem.* – 2003. – N 51(19). – P. 5780-5785.

56. Wolfe K., Wu X., Liu RH. Antioxidant activity of apple peels // *J. Agric Food Chem.* – 2003. – N 51(3). – P.609-614.

## SUMMARY

### EFFICIENCY OF PHARMACOLOGICALLY-ACTIVE ANTIOXIDANT PHYTOMEDICINE RADICAL FRUITS™ IN TREATMENT HYPERCHOLESTEREMIA AT MEN

Abidov M<sup>1</sup>., Jimenez del Rio M<sup>2</sup>., Ramazanov A<sup>3</sup>., Kalyuzhin O<sup>4</sup>., Chkhikvishvili I.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Immunopathology, Center of Modern Medicine, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Polifenoles Naturales SL, Poligono Industrial Las Majoreras Ingenio, Las Palmas, Canary Islands, Spain; <sup>3</sup>State University of New York, Orange Country Community College, Middletown, NY USA; <sup>4</sup>Sechenov IM Moscow Medical Academy, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; <sup>5</sup>Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia

The purpose of this randomized, double-blind, placebo controlled intervention clinical trial was to investigate the effect of orally administered dietary supplement Radical Fruits™ ([www.gardenoflife.com](http://www.gardenoflife.com)) consisting of highly concentrated edible fruits and berries on the concentration of plasma cholesterol, urinary 8-epi-prostaglandin F2 $\alpha$  (8-epi-PGF2 $\alpha$ ) and 11-dehydrothromboxane B2 (11-dehydro-TXB2) in none-obese, non-smoking, non-diabetic hypercholesteremic male volunteers.

Forty four (n=44) none-obese, non-smoking, non-diabetic male volunteers with an average age of 40±12 years, average body weight of 77,4±5,0 kg, average body mass index (BMI) of 22,2±2,7kg/m<sup>2</sup> and average total plasma cholesterol level 280±22 mg/dL were recruited to take part in a 4 week double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.

After evaluating 12 different antioxidant supplements for their phytochemical compositions and bioavailability, a dietary supplement Radical Fruits™ was chosen for this clinical trial. Radical Fruits™ contains standardized extracts and concentrates of prune, pomegranate, apple, grape, raspberry, blueberry, white cherry and strawberry.

Subjects were randomly assigned to the treatment group and the placebo group using Simple Randomization Procedure. Subjects in the treatment group (n=22) were directed to take 900mg of Radical Fruits™ supplement three times a day before meals. Subjects in the control group (n=22) were directed to take placebo according to the same schedule. Food record analysis, body composition, blood and urine samples were assessed on admission and then once a week. The duration of the clinical trial was 4 weeks.

Administration of Radical Fruits™ for 4 weeks resulted in statistically significant reduction of total plasma cholesterol from 280±23 to 250±11 mg/dL, (p<0,001). Total plasma cholesterol changes in the placebo group were not statistically significant. The average plasma LDL was reduced from 195±23 to 169±21 mg/dL (p<0,001) in the Radical Fruits™ group, while in the placebo group there were no statistically significant changes.

Plasma HDL increased by 3,2±0,6% in the Radical Fruits™-treated group (p<0,001). No significant changes in the HDL levels were observed in the placebo group. Urinary 8-epi-PGF2α level decreased from 450±170 to 330±159 pg/mg creatinine (p<0,001); urinary 11-dehydro-TXB2 level decreased from 1,200±420 to 790±320 pg/mg creatinine (p<0,001) with no changes in the placebo group.

Administration of pharmacologically active antioxidant supplement Radical Fruit™ in hypercholesteremic men significantly increased plasma HDL and reduced total cholesterol and LDL, and urinary oxidative and inflammatory isoprostanes and thromboxane.

**Key words:** antioxidants, cholesterol, HDL, fruit extracts, hypercholesteremia, LDL, prostaglandin F2-like compounds, thromboxanes 11-dehydro-TXB2.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНОГО АНТИОКСИДАНТНОГО ФИТОПРЕПАРАТА RADICAL FRUITS™ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У МУЖЧИН

Абидов М.Т.<sup>1</sup>, Мигель Хименес дель Рио<sup>2</sup>, Рамазанов А.З.<sup>3</sup>, Калюжин О.В.<sup>4</sup>, Чхиквишвили И.Д.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунопатологии, Центр современной медицины, РАН, Москва, Россия; <sup>2</sup>Натуральные Полифенолы, Политехнический индустриальный институт, Лас-Палмас, Канарские острова, Испания; <sup>3</sup>Нью-йоркский государственный университет, Мидлтаун, Нью-Йорк, США; <sup>4</sup>Медицинская Академия им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; <sup>5</sup>Институт медицинской биотехнологии, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего плацебо-контролируемого клинического исследования явилось изучение влияния натурального антиоксидантного препарата Radical Fruits™ ("Garden of Life", США) на содержание холестерина, 8-эпи-простагландина F2α

(8-epi-PGF2α) и 11-дигидротромбоксана B2 (11-dehydro-TXB2) у некурящих мужчин-добровольцев, имеющих повышенный уровень холестерина в крови, но не страдающих ожирением и диабетом.

В 4-недельном клиническом испытании участвовали 44 добровольцев мужского пола, некурящих, не имеющих признаков сахарного диабета, средний возраст - 40±12 лет, вес тела - 81±7 кг, средний уровень холестерина - 280±22 мг/дл.

Препарат Radical Fruits™ был выбран для клинических исследований после предварительных анализов 12-и различных аналогичных антиоксидантных препаратов, произведенных в США. Radical Fruits™ содержит высококонцентрированные экстракты из граната, сливы, яблок, белой Кавказской черешни, винограда, клубники, черники и малины.

Добровольцы были разделены на 2 группы по 22 человека в каждой. Пациенты в экспериментальной группе (n=22) получали 900 мг Radical Fruits™ 3 раза в день, а пациенты контрольной группы (n=22) получали таблетки с плацебо. Прием пищи, анализы веса тела, образцы крови и мочи брали в начале и каждую неделю в течение 4-х недель клинических исследований.

Результаты настоящих клинических испытаний показали, что у добровольцев в Radical Fruits™ группе содержание холестерина в крови понизилось с 280±23 мг/дл до 250±11 мг/дл, (p<0,001). Содержание холестерина в плацебо группе оставалось без существенных изменений. Показатели липопротеидов низкой плотности (LDL) понизились с 195±23 до 169±21 мг/дл (p<0,001) в Radical Fruits™ группе, в то время как в плацебо группе не наблюдались существенные изменения в количестве LDL. Содержание липопротеидов высокой плотности (HDL) увеличилось на 3,2±0,6% в Radical Fruits™ группе (p<0,001). Radical Fruits™ снизил уровень 8-эпи-PGF2α с 450±170пг до 330±159пг/мг креатинина (p<0,001), а также уровень 11-дигидро-TXB2 с 1,200±420 до 790±320 пг/мг креатинина (p<0,001), в то время как качественные и количественные изменений данных биохимических параметров в плацебо группе не наблюдалось.

Таким образом, в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании показано, что 4-недельный прием антиоксидантного препарата Radical Fruits™ значительно снижает уровень холестерина и LDL в сыворотке крови, а также маркерных окислительных метаболитов - 8-эпипростагландина F2α и 11-дегидротромбоксана B2 в моче. Результаты настоящих клинических исследований свидетельствуют о способности высококонцентрированных антиоксидантных препаратов, таких как Radical Fruit™, повышать содержание HDL, а также снижать уровень LDL. Кроме того, Radical Fruit™ является функциональным антиоксидантным препаратом *in vivo*, о чем убедительно свидетельствуют данные о его влиянии на снижение содержания таких окислительных метаболитов, как изопростаны и тромбоксаны в моче. Radical Fruits™, содержащий высококонцентрированные натуральные полифенольные соединения, представляет собой фармакологически эффективный антиоксидантный и холестеролснижающий противовоспалительный фитопрепарат.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава

## РАНОЗАЖИВЛЯЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКЦИОННОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ЛИСТА

Хведелидзе В.Г., Буцхрикидзе Б.А., Горделадзе Д.Дж., Нигуриани Н.Г., Бараташвили Н.А.

Кутаисский государственный университет им. А. Церетели; Кутаисский научный центр АН Грузии

В современном арсенале лекарственных средств широко представлены препараты, полученные из растительного сырья. В настоящее время для лечения ран, ожогов, заболеваний кожи различной этиологии используют препараты, содержащие комплекс биологически активных веществ растений: облепиховое масло, масло шиповника, тыквеол, льняное масло или композиции жирорастворимых витаминов, например, А и Е [1-3].

В Кутаисском государственном университете им. А. Церетели на кафедре органической химии и химической технологии путем экстрагирования получено экстракционное масло чайного листа (ЭМ ЧЛ), практические результаты фармакологических испытаний ранозаживляющей активности которого послужили основанием данной статьи.

Целью исследования явилась оценка ранозаживляющей активности экстракционного масла чайного листа.

В качестве лекарственного средства использовали 5% масляный раствор (в подсолнечном масле) липидного комплекса чайного листа, выделенного с помощью хлористого этилена [4]. Субстанция исследована в институте питания АМН РФ.

**Материал и методы.** Фармакотерапевтическое действие препарата ЭМ ЧЛ изучали в сериях опытов на моделях линейной и плоскостной ран, термического и химического ожогов кожи белых крыс. В качестве препарата сравнения использовали аекол в сравнимых дозах, утвержденный фармакологическим комитетом Грузии 18.05.1989 г. за регистрационным номером 87/295/3. Аекол по действию близок к облепиховому маслу. Для оценки ранозаживляющей активности использовали методы тензиометрии, планиметрии, микроскопический анализ раневых биоптатов.

Влияние препарата ЭМ ЧЛ на прочность раневого рубца изучали на беспородных белых крысах-самцах массой 120-140 г. Для тензиометрии был приспособлен прибор для определения модуля эластичности резины ВН-5307 по методике, изложенной в работе [5].

Для гистологического изучения исследовались биоптаты края раны на 3-и, 5-ые, 7-ые сутки. Приготовленные срезы окрашивали гематоксилин – эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Препараты исследовали методом световой микроскопии.

Плоскостные кожные раны крысам наносили на предварительно депилированные участки кожи на спине.

Ранозаживляющее действие препарата ЭМ ЧЛ при химическом ожоге кожи исследовали на белых крысах массой 120-140 г. Химический ожог вызывали подкожным введением 0,5 мл 9% уксусной кислоты под гексеналовым наркозом. Планиметрию и микроскопический анализ ран проводили на 7-ые, 14-ые, 21-ые сутки наблюдения.

Термический ожог у белых крыс вызывали контактным высокотемпературным способом с помощью специального прибора [6] под гексеналовым наркозом. Планиметрию и микроскопический анализ ран проводили на 7-ые, 14-ые, 21-ые сутки с начала опытов.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования представлены в таблицах 1–7.

В результате тензиометрических исследований установлено, что применение препарата ЭМ ЧЛ способствует образованию более прочных рубцов (таблица 1).

Таблица 1. Показатели тензиометрии линейных ран у белых крыс на фоне применения препарата ЭМ ЧЛ (г); число животных n=10

Срок	Препарат ЭМ ЧЛ	Аекол	Плацебо	Контроль
8 суток	306,8±11,6	233,0±9,3	189,4±9,7	146,0±5,2
p<	0,001	0,001	0,05	–

Гистологическое изучение раневого дефекта у крыс на фоне введения препарата ЭМ ЧЛ показало, что формирование зрелой грануляционной тка-

ни происходит в более ранние сроки, чем при использовании аекола, плацебо и у животных контрольной группы.

Таким образом, на модели линейной раны выявлено стимулирующее влияние препарата ЭМ ЧЛ на заживление раневого повреждения кожи, о чем свидетельствуют данные тензиометрии и гистологического изучения кожи. Применение препарата способствовало более быстрому заживлению ран.

Анализ патогистологических изменений на модели плоскостной кожно-мышечной раны у животных ис-

следуемых групп позволяет судить о том, что во всех случаях заживление дефекта кожи происходит посредством вторичного натяжения с образованием рубца. При применении препарата ЭМ ЧЛ (таблицы 2 и 3) у животных раньше по сравнению с контролем и животными, которым назначали аекол, происходит формирование зрелой грануляционной ткани и превращение её в рубцовую ткань, а также быстрее идёт процесс эпителизации раневой поверхности.

Таблица 2. Динамика уменьшения площади (см<sup>2</sup>) ран по срокам у белых крыс на фоне применения препарата ЭМ ЧЛ, n=8

Препараты	3-и сутки	7-ые сутки	14-ые сутки	21-ые сутки
плацебо	4,18±0,25	2,32±0,17	1,06±0,2	0,3±0,04
			p<0,05	
аекол	3,92±0,10	2,29±0,13	0,99±0,09	0,19±0,03
			p<0,05	
препарат ЭМ ЧЛ	4,04±0,25	2,04±0,13	0,59±0,07	0,03±0,02
			p<0,001	
контроль	3,74±0,22	2,31±0,27	1,29±0,16	0,53±0,13

Таблица 3. Суточное уменьшение площади (см<sup>2</sup>) ран кожи у белых крыс (%) на фоне использования препарата ЭМ ЧЛ, n=8

Препараты	1-7-ые сутки	7-14-ые сутки	14-21-ые сутки
плацебо	11,12	7,76	10,24
аекол	10,24	8,11	11,54
препарат ЭМ ЧЛ	12,38	10,15	14,16
контроль	9,56	6,93	8,42

Применение препарата ЭМ ЧЛ при химическом ожоге кожи способствовало быстрому заживлению ран по сравнению с контролем и использованием аекола (таблицы 4 и 5). Происходило более раннее очищение ран от некротических масс, интенсивная эпителизация и образование рубцовой ткани.

Применение препарата ЭМ ЧЛ при термическом ожоге кожи у белых крыс способствовало быстрому заживлению ран (таблицы 6 и 7). Препарат по сравнению с контролем и аеколом быстрее очищал рану от некротических масс, ускорял развитие грануляционной ткани и эпителизацию ран.

Таблица 4. Динамика уменьшения площади (см<sup>2</sup>) ран при химическом ожоге на фоне применения препарата ЭМ ЧЛ, n=8

Препараты	7-ые сутки	14-ые сутки	21 сут.
плацебо	2,20±0,13	0,80±0,02	0,40±0,04
			p<0,05
аекол	2,10±0,14	0,66±0,04	0,29±0,03
			p<0,05
ЭМ ЧЛ	1,52±0,09	0,34±0,03	0,07±0,02
			p<0,001
контроль	2,26±0,11	0,90±0,04	0,53±0,03

Таблица 5. Суточное уменьшение площади (см<sup>2</sup>) ран при химическом ожоге на фоне применения препарата ЭМ ЧЛ (%); n=8

препараты	7-14-ые сутки	14-21-ые сутки
плацебо	9,09	7,14
аекол	9,80	8,01
препарат ЭМ ЧЛ	11,09	11,34
контроль	8,60	5,90



Таблица 6. Динамика уменьшения площади (см<sup>2</sup>) ран при термическом ожоге на фоне применения препарата ЭМ ЧЛ, n=8

Препараты	7-ые сутки	14-ые сутки	21 сут.
плацебо	5,06±0,13	2,90±0,05	1,77±0,05
	p<0,05		
аекол	4,99±0,09	2,66±0,07	1,40±0,04
	p<0,001		
препарат ЭМ ЧЛ	4,70±0,09	2,15±0,05	0,88±0,03
	p<0,001		
контроль	5,72±0,13	3,12±0,11	2,08±0,07

Таблица 7. Суточное уменьшение площади (см<sup>2</sup>) ран при термическом ожоге на фоне применения ЭМ ЧЛ (%); n=8

препараты	7-14-ые сутки	14-21-ые сутки
плацебо	6,09	5,56
аекол	6,67	6,76
препарат ЭМ ЧЛ	7,75	8,43
контроль	6,49	4,76

Таким образом, на основании проведенного исследования следует заключить, что фармакологическое средство ЭМ ЧЛ обладает выраженной ранозаживляющей активностью при различных экспериментальных моделях воспроизведения ран, причем эта активность выше, чем у препаратов, уже применяемых в клинике.

На основании вышеизложенного рекомендуем проведение доклинических фармакологических исследований по установлению безопасности препарата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Масло из плодов и листьев облепихи. - ВФС 42-1698-87.

- Дранин Л.И., Козлов Н.Г. Фармакологическое изучение масла шиповника // Фармация. – 1986. - N5. – С. 76-77.
- Привалова Э.Г., Никитюк В.Г. Аромелин – новый фитопрепарат на основе жирных растительных масел // Провизор. – 2000. - N11. – С. 194-196.
- Хведелидзе В.Г. Разработка и промышленное освоение новых чайных продуктов. – КГТУ. – 2004. - С. 52-61.
- Кованов В.В., Сычеников И.А. Коллагенопластика в медицине. – М.: “Медицина”. – 1978. - С. 92-130.
- Гублер Е.В. Термические ожоги и ожоговая болезнь. - М.: “Медицина”. – 1978. - С. 59-78.
- Убашев И.О. Раны и их лечение в тибетской медицине. – Новосибирск: Наука. – 1990.
- Серов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: “Медицина”. – 2000.

#### SUMMARY

#### HEALING ACTIVITY OF THE OIL EXTRACT OF TEA LEAF

Khvedelidze V., Butskrikidze B., Gordeladze D., Niguriani N., Baratashvili N.

Akaki Tsereteli State University; Kutaisi Research Center of the Georgian National Academy of Sciences

At the department of organic chemistry and chemical technology oil extraction of tea leaf has been received (conditionally EM ChL). Pharmacological action of the medicine EM ChL has been studied on the models of linear and plane wounds, thermal and chemical burns of a skin in white rats. As a drug of comparison Aekol has been used in the comparable doses according to the recommendations of pharmacological committee (registration number 87/295/3).

Effect of drug EM ChL on the consolidation of wound scar was studied in the purebred white male with the weight

range of 120-140 gr. For tensiometry the device adapted for determination of the module of elasticity of gum BH-5307 has been used.

Using the model of linear wound, stimulating effect of the preparation EM ChL on the healing process has been shown using tensiometry and hystological data. The preparation accelerates the healing process of the wound.

**Key words:** oil extract, tea leaf, healing, wound.

РЕЗЮМЕ

**РАНОЗАЖИВЛЯЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКЦИОННОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ЛИСТА**

**Хведелидзе В.Г., Буцхрикидзе Б.А., Горделадзе Д.Дж., Нигуриани Н.Г., Бараташвили Н.А.**

*Кутаисский государственный университет им. А. Церетели; Кутаисский научный центр АН Грузии*

В Кутаисском государственном университете им. А. Церетели на кафедре органической химии и химической технологии путем экстрагирования получено масло чайного листа (ЭМ ЧЛ).

Фармакотерапевтическое действие препарата ЭМ ЧЛ изучали в сериях опытов на моделях линейной и плоскостной ран, термического и химического ожогов кожи у белых крыс. В качестве препарата сравнения использовали аекол в сравнимых дозах, утвержденный фармакологическим комитетом Грузии 18.05.1989 г. за регистрационным номером 87/295/3.

Влияние препарата ЭМ ЧЛ на прочность раневого рубца изучали на беспородных белых крысах-самцах массой 120-140 г. Для тензиометрии был приспособлен прибор для определения модуля эластичности резины ВН-5307, по методике, изложенной в статье.

Для гистологического изучения исследовались биоптаты края раны на 3-и, 5-ые, 7-ые сутки. Приготовленные срезы окрашивали гематоксилин – эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Препараты исследовали методом световой мик-

роскопии.

Плоскостные кожные раны крысам наносили на предварительно депилированные участки кожи на спине.

Ранозаживляющее действие препарата ЭМ ЧЛ при химическом ожоге кожи исследовали на белых крысах массой 120-140 г. При этом химический ожог вызывали подкожным введением 0,5 мл 9% уксусной кислоты под гексеналовым наркозом. Планиметрию и микроскопический анализ ран проводили на 7-ые, 14-ые, 21-ые сутки наблюдения.

Таким образом, на модели линейной раны выявлено стимулирующее влияние препарата ЭМ ЧЛ на заживление раневого повреждения кожи, о чем свидетельствуют данные тензиометрии и гистологического изучения кожи. Применение препарата способствовало быстрейшему заживлению ран.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава*

*Научная публикация*

**ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАКАИНА НА УРОВЕНЬ МЕСТНОГО КРОВОТОКА В ДЕСНЕ И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Цилосани Н.А.<sup>1</sup>, Митагвария Н.П.<sup>2</sup>, Девдариани М.Г.<sup>2</sup>, Биланишвили И.Г.<sup>2</sup>, Нанобашвили З.И.<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>*Университет им. Г. Робакидзе, кафедра терапевтической стоматологии;*

<sup>2</sup>*Институт физиологии им. И.С. Бериташвили*

Использование локальных анестетиков нередко сопровождается неврологическими осложнениями, вызванными токсичностью анестетиков [4,5]. С этой точки зрения все локальные анестетики должны быть оценены с учетом потенциально возможных осложнений, в том числе, неврологических. Согласно статистическим данным, перманентные нарушения неврологического характера встречаются крайне редко, примерно, в 0,05% случаев, однако, преходящие нарушения достигают 0,8%. С наибольшей частотой системная интоксикация ассоциируется с периферической нервной блокадой [3].

Действие локального анестетика на нервную клетку заключается в блокировании транспорта электрических импульсов через клеточную мембрану [6,8]. В медицинской практике используются локальные анестетики, принадлежащие к сложным эфирам (кокаин, бензокаин, прокаин, тетракаин, хлоропрокаин) или амидам (лидокаин, мепивакаин, бупивакаин, этидокаин, прилокаин, артикаин). В дентальной практике, как правило, используются амидные анестетики, которые очень эффективны для интраоральной анестезии и обладают наименьшим риском развития аллергических реакций [10].

Побочные эффекты могут развиваться как при локальных, так и при системных реакциях. Локальные реакции развиваются при пролонгированной анестезии и парестезии, а системная реакция - при ошибочном внутрисосудистом введении локального анестетика. В случаях, когда раствор анестетика содержит вазоконстриктор, то повторные инъекции ведут к уменьшению кровоснабжения и развитию гипоксических состояний; однако, добавление вазоконстриктора в раствор местного анестетика, который является вазодилататором, позволяет уменьшить его дозу и, соответственно, понижает системную токсичность.

Несмотря на обширную практику использования локальных анестетиков, в специальной литературе имеется лишь скудная информация касательно их эффекта на местную гемодинамику и центральную нервную систему в случае его попадания в систему мозгового кровообращения [7,9].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение эффекта одного из наиболее широко используемых локальных анестетиков – артикаина в комбинации с адреналином на местный кровоток в пародонтальной ткани при местной инъекции и электрической активности головного мозга при его системной инъекции.

**Материал и методы.** Опыты проводились на двух группах белых беспородных крысах-самцах. В I группе (6

животных, массой 200-250 гр.) в условиях легкого хлоралгидратного наркоза (0,4 г/кг) изучали изменения местного кровотока в десне нижней челюсти после введения 0,03-0,04 мл (7 мг/кг) ультракаина ДС-форте (“Авентис Фарма”, Германия) в правую сторону челюсти и физиологического раствора в левую сторону челюсти.

Методика измерения местного кровотока в десне посредством клиренса водорода описана нами ранее [1].

Системное артериальное давление мерили бескровным методом, дискретно через каждые пять минут. На хвосте животного помещали манжет малого размера, который перманентно подогревался до 37°C. Данные считывались посредством осциллографа. Измеряли уровни систолического и диастолического давления и затем высчитывали средние значения.

Крысам II группы (6 животных, массой 200-250 гр.) с хронически имплантированными биполярными электродами в новой коре и дорсальном гиппокампе на 5-ый день после хирургического вмешательства, на фоне регистрации электрической активности с указанных структур головного мозга, интраперитонеально вводили 0,03-0,04 мл ультракаина (7 мг/кг), спустя 30-40 минут повторно вводили только 0,3 мл, а спустя 10-15 минут еще 0,3 мл.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты, полученные в I группе животных, представлены на рис. 1.

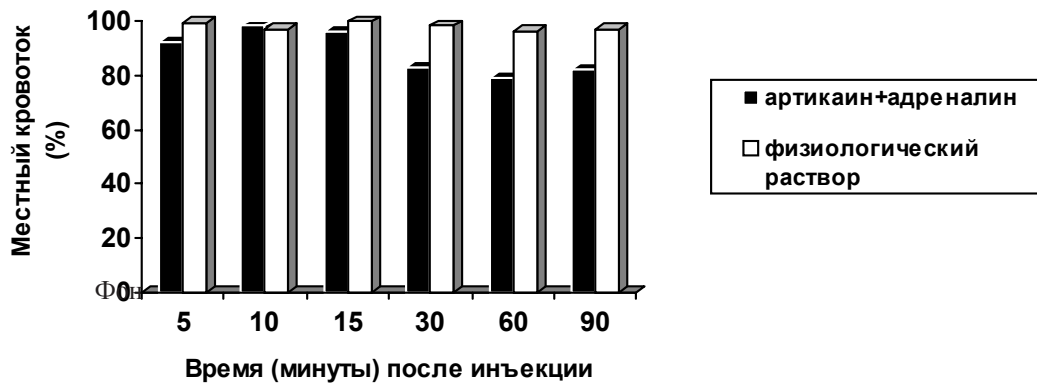


Рис. 1. Изменения местного кровотока (в процентах к исходному уровню) в десне белых крыс в течение 90 минут, вызванные местным введением ультракаина (4% артикаин в комбинации с адреналином – 1:100000) с правой стороны нижней челюсти и физиологического раствора – с левой

Согласно представленным на рисунке данным, спустя 30 минут после введения 0,04 мл ультракаина, уровень местного кровотока в правой десне статистически достоверно уменьшился, в среднем, на 18% (фон – 79,4±6,2 мл/100г/мин; через 30 минут после инъекции ультракаина – 65,3±5,5 мл/100г/мин; p<0,05).

Уровень системного артериального давления в процессе всего опыта не менялся и оставался, в среднем, на уровне 92±8 мм рт. ст.

Измерения электрической активности в новой коре и дорсальном гиппокампе, проведенные крысам II груп-

пы показали, что интраперитонеальное введение ультракаина (7 мг/кг) не ведет к каким-либо заметным отклонениям в электрической активности указанных структур. Спустя 30 минут животным вводили 10-кратную дозу. В этом случае существенных изменений на электроэнцефалограмме не отмечалось. Отдельные abortные эпилептические разряды появились только спустя 4 минуты после введения этой дозы (рис. 2). Через 15-20 минут указанная доза ультракаина вновь была введена. Спустя 1-ую минуту на электроэнцефалограмме появилась выраженная судорожная активность (рис. 3), которая через 10 минут переросла в генерализованные клоническо-тонические судорожные реакции с поведенческими манифестациями, которые длились в течение 15-20 минут. К этому же времени у животных развилась сильная тахикардия и существенно усложнилось дыхание. Примерно через 40-50 минут поведенческие манифестации судорожной активности постепенно исчезли, электрическая активность исследуемых структур головного мозга пришла в норму.

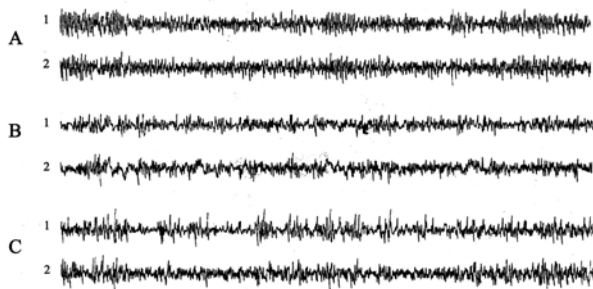


Рис. 2. Электрическая активность в новой коре (1) и дорсальном гиппокампе (2) после повторного интраперитонеального введения 0,03 мл 4% артикаина с адреналином. Обозначения: А, В и С – через 1, 10 и 20 минут после повторной инъекции

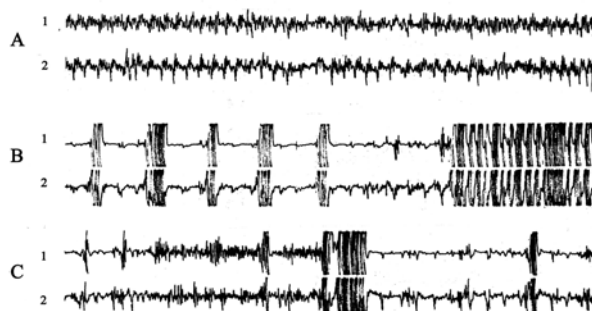


Рис. 3. Электрическая активность в новой коре (1) и дорсальном гиппокампе (2) после повторного интраперитонеального введения 0,3 мл 4% артикаина с адреналином. Обозначения: А, В и С – через 1, 10 и 20 минут после повторной инъекции

Известно, что в зависимости от применяемой дозы локального анестетика возможно развитие побочных эффектов – нарушение сознания, дыхания (вплоть до его остановки), мышечный тремор, непроизвольное подергивание мышц вплоть до перехода в генерализованные судороги, тошнота, рвота. При прочих равных условиях, чем выше растворимость местного анестетика в жирах, тем легче проникает он через тканевые мембраны, создавая более высокую концентрацию на рецепторе нервного волокна и действует активнее, однако, препарат лучше всасывается в кровь через стенку капилляра, что увеличивает его токсичность [4].

В ранее проведенных исследованиях мы изучили эффект 2% лидокаина в комбинации с адреналином на местную гемодинамику в десне крысы [2], а также на электрическую активность головного мозга при его системном введении [1]. Оказалось, что уже на первой минуте после инъекции уровень кровотока существенно уменьшается, а на пятой минуте достигает своего минимального значения (в среднем 35% от исходного уровня). Примерно с десятой минуты кровоток начинает восстанавливаться и через час достигает своего исходного уровня. При этом процесс восстановления оказался зависимым от наличия возможности синтеза оксида азота – неселективная ингибция активности синтаз оксида азота (эндотелиальной, нейрональной и индуцибельной) привела к резкому замедлению процесса восстановления уровня кровотока и на 90-ой минуте после инъекции уровень кровотока был чуть выше 50% от исходного уровня. Вместе с тем, в результате системной инъекции той же дозы лидокаина в комбинации с адреналином, через 30-40 секунд на электроэнцефалограмме проявилась судорожная активность с высокоамплитудными синхронными колебаниями, которая длилась 20-25 минут.

В отличие от вышеизложенного, введение ультракаина (4% артикаин в комбинации с адреналином) в физиологической его дозе (7 мг/кг, что в зависимости от массы животного составляет 0,03-0,04 мл) лишь к 30-ой минуте привело к статистически достоверному уменьшению местного кровотока в пародонтальной ткани, который составил всего 18% от исходного уровня, тогда как лидокаин с адреналином (тоже в физиологической дозе) привел к уменьшению кровотока, примерно, на 65% и процесс уменьшения начался, практически сразу же после инъекции.

Таким образом, артикаин с адреналином, в отличие от лидокаина с адреналином, приводит к более незначительному понижению уровня местного кровотока и процесс этот развивается в более поздние сроки.

Значительный интерес представляет сопоставление результатов исследования электрической активности головного мозга при попадании указанных местных анестетиков в систему мозгового кровообращения.

Введение физиологической дозы артикаина с адреналином не нашло какого-либо отражения на электроэнцефалограмме. Более того, как видно из представленных результатов, 10-кратное повышение дозы привело к появлению лишь отдельных эпилептических разрядов, которые достаточно быстро устранились. Лишь при повторной инъекции 10-кратной дозы, на ЭЭГ появилась выраженная судорожная активность, которая вскоре переросла в генерализованные клонические-тонические судорожные реакции с поведенческими манифестациями. Появились и вегетативные показатели интоксикации - сильная тахикардия и затрудненное дыхание.

Таким образом, можно заключить, что артикаин по сравнению с лидокаином (при их использовании в комбинации с вазоконстриктором) оказывает на местный кровоток в пародонтальной ткани менее выраженное и существенно запоздалое во времени влияние. При попадании артикаина в систему мозгового кровообращения (в физиологических и даже несколько превышенных дозах) каких-либо неврологических проявлений его токсичности не выявлено.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Цилосани Н., Нанобашвили З., Азикури Г., Бекая Г. Эффект лидокаина и лидокаина с адреналином на развитие судорожной активности головного мозга // Georgian Medical News. – 2006. – N 5(134). – С. 132-134.
2. Tsilosani N., N.Sakvarelidze, M.Nebieridze. The role of nitric oxide in gingival local blood flow changes caused by local anaesthesia // Известия АН Грузии. - Серия биологическая. – 2006. - N3. - том 32. – С. 677-687.
3. Faccenda K.A., Finucane B.T. Complications of regional anaesthesia. Incidence and prevention // Drug Saf. – 2001. – vol. 24. - N6. – P. 413-42.
4. Kalichman M.W., Moorhouse D.F., Powell H.C., Myers R.R. Relative neural toxicity of local anesthetics // J. Neuropathol. – 1993. - N52. – P. 234-240.
5. Maccoll S., Young ER. An allergic reaction following injection of local anesthetic // J Can Dent. – 1989. - N55. – P. 981-984.
6. Malamed S.F. Handbook of local anaesthesia. - St. Louis: Mosby. – 1997.
7. Malamed S.F., Gagnon S., Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic // J. Am Dent Assoc. – 2001. - N132. – P. 177-184.
8. Progei M.A., Thamby S. Permanent nerve involvement resulting from inferior alveolar nerve blocks // J. Am. Dent. Assoc. – 2000. - N131. – P. 901-907.
9. Tfofoli G., Ramacciato J., Oliviera P., Volpato M., Groppo F., Ranali J. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1:100000 or 1: 200000 epinephrine in inferioralveolar nerve block // Anesth. Prog. – 2003. - N50. – P. 164-168.

10. Wright G., Weinberger S., Marti R., Plotzke O. The effectiveness of infiltration anesthesia in the mandibular primary molar region // Ped. Dent. – 1991. - N13. – P. 278-283.

## SUMMARY

### EFFECTS OF ULTRACAINE ON THE LOCAL BLOOD FLOW OF THE GUM AND ON THE DEVELOPMENT OF CEREBRAL SEIZURES IN EXPERIMENT

Tsilosani N<sup>1</sup>., Mitagvaria N<sup>2</sup>., Devdariani M<sup>2</sup>., Bilanishvili P<sup>2</sup>., Nanobashvili Z<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Department of Therapeutic Stomatology, G.Robakidze University; <sup>2</sup>I. Beritashvili Research Institute of Physiology

We have studied the effect of ultracaine DS forte on local blood flow of the rat gum as well as on the development of the convulsion activity of the brain at systemic injection.

Experiments were carried out on 12 mongrel albino mail rats of 200-250 g weight. In the I group of animals under the light chloral hydrate anesthesia we studied the changes of local blood flow in the rat gum of lower jaw after ultracaine DS forte injection (right side) and the similar quantity of physiological solution (left side). According to our data, in the right gum, the rate of local blood flow decreases statistically significantly at 18%, while the injection of physiological solution did not result in any changes.

In the II group, experiments were carried out on the animals with bipolar electrodes in neocortex, as well as in the right and the left dorsal hippocampus. On the fifth day after surgical intervention, on the background of registration of electric activity of the above stated structures 0,03-0,04 ml of ultracaine Ds forte was injected intraperitoneally, which did not result in any significant deviation on the encephalogram. 10-fold doze injection was followed by abortion of epileptic discharges (0,3 ml), but repeated injection of 0,3 ml of preparation resulted in generalized clonotonus type seizure activity. Simultaneously, clone-tonus type behavioral manifestation was revealed.

**Key words:** local blood flow, gum, cerebral seizures, experiment.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАКАИНА НА УРОВЕНЬ МЕСТНОГО КРОВОТОКА В ДЕСНЕ И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Цилосани Н.А<sup>1</sup>., Митагвария Н.П<sup>2</sup>., Девдариани М.Г<sup>2</sup>., Биланишвили И.Г<sup>2</sup>., Нанобашвили З.И<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Университет им. Г. Робакидзе, кафедра терапевтической стоматологии; <sup>2</sup>Институт физиологии им. И.С. Бериташвили

В литературе имеется лишь скудная информация касательно эффекта локальных анестетиков на местную гемодинамику и центральную нервную систему.

Нами изучено влияние ультракаина ДС-форте на местный кровоток десны и развитие судорожной активности головного мозга при системной инъекции.

Опыты проведены на двух группах беспородных крысах-самцах. В I группе в условиях легкого хлорал-гидратного наркоза изучали изменения местной гемодинамики в десне нижней челюсти после введения 0,03-0,04 мл ультракаин ДС-форте (“Авентис Фарма”, Германия) в правую сторону и того же количества физиологического раствора в левую сторону. По нашим данным, в правой десне уровень местного кровотока статистически достоверно уменьшился на 18%, тогда как инъекция физиологического раствора не вызвала существенных изменений. Во II группе животным с хронически имплантированными биполярными электродами в но-

вой коре, а также в правом и левом дорсальном гиппокампах, на 5-й день после хирургического вмешательства, на фоне регистрации электрической активности с указанных структур, внутривентрикулярно вводили 0,03-0,04 мл ультракаина ДС-форте, что к каким-либо заметным отклонениям на энцефалограмме не привело. За инъекцией десятикратной дозы (0,3 мл) последовали abortные эпилептические разряды; однако, повторное введение еще 0,3 мл препарата вызвало генерализованные судорожные реакции клоническо-тонического типа с поведенческой манифестацией.

*Рецензенты: действ. член АМН Грузии, проф. Л.Г. Бекава;  
д.м.н., проф. М.Т. Мамаладзе*

*Научная публикация*

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ СЕТЕВОЙ ЧАСТОТЫ НА КРЫС ПРИ ПРЕРЫВИСТОМ ИЛИ НЕПРЕРЫВИСТОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Тамасидзе А.Г.

*Научный центр радиобиологии и радиационной экологии, Грузия*

Из литературы известно [3-5], что неионизирующее излучение, несмотря на его более широкое применение, позднее предстает объектом биологических исследований (превентивно-гигиенические аспекты). Несмотря на широкое применение электромагнитных полей (ЭМП) в быту, как ни парадоксально, реальные механизмы воздействия электромагнитного излучения различной частоты на организм человека не изучены. Выяснение влияния ЭМП производственной частоты на живые организмы и, в первую очередь, на их нервную систему (НС) приобретает особую актуальность, что диктует необходимость проведения новых исследований [6-8].

Целью исследования явилось установить характер действия электромагнитного поля на живой организм, в частности, нервную систему.

**Материал и методы.** Объектом изучения являлись белые крысы (n=21), самцы висторской породы, массой 180-200 гр. Они находились на стандартном виварном рационе без ограничения воды и пищи. Животные были разделены на 3 группы, по 7 особей крыс-самок в каждой группе.

I группа животных (А) была контрольной, которая не находилась под воздействием ЭМП, а II группа – (экспериментальная) находилась под воздействием ЭМП прерывисто – 3 часа в течение 3-х месяцев (В) - с частотой 50 Hz, с индуктивностью- 3,6 мТ; животные III группы (С) испытывали непрерывистое хроническое воздействие ЭМП с той же частотой и индуктивностью в течение 3-х месяцев.

Моделирование ЭМП с частотой 50 Гц производилось с помощью разработанной в нашем центре катушки с органической индуктивностью (диаметр 750 мм. длина 2200 мм.), которая позволяла в широком диапазоне изменять напряжение поля. В эксперименте использовали индуктивность 3,6 мТ. “Открытое поле” представляло собой круглую камеру с диаметром 80 см, разделенную на 32 равных сектора. Она освещалась с высоты 1-го м 200-ватной лампочкой. Длительность нахождения каждой крысы в “открытом поле” составила 180 секунд. Результаты с помощью видеокамеры передавались компьютеру, который был снабжен специальной программой “Rat Watcher”. Эта программа является значительно улучшенным вариантом программы “Поле-91”, разработанной раньше в нашем центре. Она

предусмотрена для персональных компьютеров типа IBM PC и работает в операционной системе Windows [1,2].

Изучали влияние хронического воздействия электромагнитного поля сетевой частоты на крыс при прерывистом или непрерывистом воздействии ЭМП. Поскольку в наших опытах было зафиксировано повышение эмоциональности, то мы решили изучить их поведение методом “открытого поля” [9,10].

**Результаты и их обсуждение.** Сравнение поведения крыс в “открытом поле” показало, что в двигательной активности значительное различие отмечается при выходе из центрального круга. Крысы В группы, которые испытывали 3-часовое воздействие ЭМП с интенсивностью 3,6 мТ, почти в 5 раз позднее выходили из центрального круга, чем крысы контрольной (А) группы. Различие показателей статистически достоверно ( $p < 0,05$ , таблица 1).

Таблица 1. Хроническое воздействие ЭМП сетевой частоты на крыс при прерывистом и непрерывистом его воздействии. Сравнение поведения крыс в “открытом поле”

Крысы	Число пересеченных линий манежа	Время выхода из центрального круга манежа для тестирования	Удельное время транслокации за период тестирования %
А группа	42,48±0,06 $p_{a-b} < 0,001$ $p_{a-c} < 0,001$	1,9±0,03 $p_{a-b} < 0,001$ $p_{a-c} < 0,001$	0,11±0,02 $p_{a-b} < 0,001$ $p_{a-c} < 0,01$
В группа	25,26±0,14	9,4±0,03	0,51±0,006
С группа	12,74±0,06 $p_{b-c} < 0,001$	4,06±0,05 $p_{b-c} < 0,001$	0,21±0,004 $p_{b-c} < 0,001$

Что касается крыс С группы, то с точки зрения времени выхода из центрального круга, они также значительно отличались от крыс контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Статистически достоверное различие отмечается и во времени выхода крыс В и С групп из центрального круга ( $p < 0,01$ ). Крысы этих групп значительно отличались друг от друга и по количеству транслокаций. Количество транс-

локаций у крыс испытываемых групп (В и С) статистически достоверно сокращено по сравнению с особями контрольной (А) группы ( $p < 0,001$ ). Интересные результаты зафиксированы нами и по ориентационно-исследовательской активности крыс. По сравнению с крысами контрольной (А) группы число вертикальных вставаний в группе В увеличено почти в 1,5 раза ( $p < 0,001$ , таблица 2).

Таблица 2. Хроническое воздействие ЭМП сетевой частоты на эмоциональную активность крыс при прерывистом и непрерывистом его воздействии. Сравнение поведения крыс в “открытом поле”

Крысы	Количество болюсов и уринации
А группа	3,0±0,03 $p_{a-b} > 0,5$ $p_{a-c} < 0,001$
В	3,8±0,03
С	0,8±0,05 $p_{b-c} < 0,001$

Аналогичное явление, хотя статистически недостоверное, зафиксировано в С группе, ( $p > 0,5$ ). Статистически достоверное различие выявлено между количеством вертикальных вставаний у крыс В и С групп. У крыс В группы этот показатель был более высок, чем у крыс С группы ( $p < 0,001$ ). Изучение стереотипной активности крыс выявило количество грумингов в 2,2 раза больше у крыс В и С групп, чем контрольной (А) группы. Показатель статистической достоверности разности в обоих случаях составил  $p < 0,001$ . Сравнение поведения крыс В и С групп показало, что по количеству грумингов они почти не отличались друг от друга ( $p > 0,5$ ).

Значительное различие зафиксировано в эмоциональной активности крыс. У крыс В группы количество болюсов и уринаций было почти в 4,5 раз больше, чем у особей С

группы ( $p < 0,001$ ), а в поведении крыс А и В групп значительного различия не зафиксировано, хотя у крыс В группы количество болюсов было несколько повышено, однако это различие статистически было недостоверно ( $p > 0,5$ ). Значительно отличалось поведение крыс А и С групп. У животных С группы количество болюсов и уринаций было значительно меньше ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, на основании полученных данных следует заключить, что крысы, которые находятся под прерывистым воздействием ЭМП, отличаются высокой эмоциональностью, проявляющейся в увеличении болюсов и уринаций, числа грумингов и повышении количества транслокаций. Указанное в определенной мере сказывается на гипоталамо-гипофизарной системе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Ю.С. Радиобиологические проблемы и оценка опасности // Радиационная биология и радиоэкология. – 2001. – том 41. – N5. – С. 500-513.
2. Григорьев Ю.Г., Шафиркин А.В. и др. // Радиационная биология и радиоэкология. – 2003. – том 43. – N5. – С. 565-578.
3. van Erp A.M., Miczek K.A. Aggressive behavior, increased accumbal dopamine and decreased aortiacal serotonin in rats // J. Neurosci. – 2000. – N15. – P. 9320-9325.
4. Ferrari P.F., van Erp A.M., Tornatzky W., Miczek K.A. Accumbal dopamine an serotonin in anticipation of the net aggressive episode in rats // European Journal of Neuroscience. – 2003. – vol. 17. – P. 371-378.
5. Halasz J., Liposits Z., Menno R., Kruk and Jozsef Haller. Neural background of glucocorticoid dysfunction-induced abnormal aggression in rats: involvement of fer – and strees-related structures // European Journal of Neuroscience. – 2002. – vol. 15. – P. 561-569.
6. Matto V., Vaarmann A., Allikmets L. Apomorphine-induced aggressive behavior in para-chlorophenylalanine-treated male rats: implications to brain [3H] ketanserin binding and monoamine content // Pharmacology and Toxicology. – 2001. – N88. – P. 147-151.
7. Miczek K.A., Fish E.W., DeBold, J.F., de Almeida R.M. Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and g-aminobutyris acid system // Rsuchopharmacology. – 2002. – N163. – P. 434-458.
8. Nikolaishvili M., Iordanishvili G., Nadareishvili K. Modification of aggressivers behaviour in “Open Field” and monoaminergic system activity in x-radiation rats // Bulleten of Gerogian Academy of Scences. – 1998. – vol. 157. – N1. – P. 202-207.
9. Price M.L., Curtis A.L., Kirby L.J., Valentino R.J., Lucki I. Effects of corticotrophin-releasing factor on brain serotonergic activity // Neuropsychopharmacology. – 1998. – N18. – P. 492-502.
10. Ranaldi R., Pocock D., Zereik R. & Wise R.A. Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous-amphetamineself-administration // J. Neurosci. – 1999. – N10. – P. 4102-4109.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF THE CHRONIC EXPOSURE TO NETWORK FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELD ON RATS UNDER INTERRUPTED AND CONTINUOUS ACTION OF EMF

Tamasidze A.

*Research Institute of Radiobiology and Radiation Ecology, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study was the investigation of chronic exposure to network frequency electromagnetic field in the rats under interrupted or continuous action of electric magnetic field. We were studying their behavior by the method of “open field”.

Comparison of behavior of rats in the “open field” has shown that the significant difference in the emotional activity of rats was stated. The number of boluses and urination in rats of B group is 4,5 times more than in the individuals of C group ( $p<0,001$ ), but the significant difference between the rats of control A and B groups has not been stated. Although, the number of boluses in the rats of B group was a little raised, this raise was not statistically significant ( $p<0,5$ ). The rats of control A and C groups significantly distinguished from one another. The number of boluses and urination in the animals of C group was significantly lower ( $p<0,001$ ).

In that way, the rats which were under the discontinuous action of electromagnetic field were distinguished by high emotionality, which occur by increase of boluses and urination, the high number grooming behavior and increase of the number of translocation, that influences the functioning of hypothalamohypophysial system.

**Key words:** electromagnetic field, rats, open field.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ СЕТЕВОЙ ЧАСТОТЫ НА КРЫС ПРИ ПРЕРЫВИСТОМ ИЛИ НЕПРЕРЫВИСТОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Тамасидзе А.Г.

*Научный центр радиобиологии и радиационной экологии, Грузия*

Изучалось влияние электромагнитного поля (ЭМП) сетевой частоты на крыс при его прерывистом или непрерывистом воздействии. Нами изучалось поведение крыс в “открытом поле”. Сравнение поведения крыс в “открытом поле” показало, что значительное различие было зафиксировано в эмоциональной активности крыс. У крыс В группы количество болюсов и уринаций было почти в 4,5 раза больше, чем у особей С группы ( $p<0,001$ ), хотя значительного различия в поведении крыс контрольной А и В групп не выявлено. У крыс В группы количество болюсов было несколько повышено, однако это различие статистически недостоверно ( $p>0,5$ ). Значительно отличались друг от друга крысы контрольной А и С групп. У животных С группы количество болюсов и уринаций было значительно меньше ( $p<0,001$ ).

Таким образом, крысы, которые находятся под прерывистым воздействием ЭМП, отличаются высокой эмоциональностью, что проявляется в увеличении болюсов и уринаций, в большем числе грумингов и повышенном количестве транслокаций, что в определенной мере сказывается на гипоталамо-гипофизарной системе.

*Рецензент: д.б.н., проф. Б.С. Гугушвили*



## ВЫЯВЛЕНИЕ РОЛИ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПОТИРЕОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Купреишвили Т.М., Шанава К.Н., Саникидзе Т.В., Метревели Д.С.

Тбилисский государственный медицинский университет

Тиреоидные гормоны оказывают значительное воздействие на интенсивность окислительного метаболизма. Однако, каким путем тиреоидные гормоны регулируют интенсивность метаболизма, до сих пор не выяснено. Известно, что в механизмах клеточной сигнальной системы важная роль принадлежит оксиду азота (NO). NO регулирует экспрессию и транскрипцию генов, активность электронно-транспортной дыхательной цепи митохондрий [3], интенсивность поглощения кислорода и энергогенеза.

Гипер- и гипотиреоз - противоположные метаболические состояния, характеризующиеся, соответственно, увеличением или уменьшением уровня базального потребления кислорода [4]. В исследованиях последних лет все больше данных свидетельствуют о роли NO в тиреоидзависимой регуляции окислительного метаболизма [5,6], а также участии этой молекулы в процессе подавления функции тиреоидной железы [7], однако механизмы этих нарушений недостаточно ясны. Выяснение механизмов участия NO в тиреоидзависимых нарушениях метаболизма будет способствовать повышению эффективности лечения тиреоидных патологий и коррекции характерных для этих патологий нарушений метаболизма.

Целью нашего исследования явилось установление изменений содержания NO в тканях (печени и миокарде) и крови подвергнутых тиреоидэктомии крыс и возможности его коррекции. Для этого мы использовали препарат растительного происхождения олигокрин Т (в комбинации с тироксином), характеризующийся антиоксидантными свойствами.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на лабораторных белых крысах-самцах породы Wistar массой тела, в среднем, 230 г. С целью моделирования гипотиреоза животным проводили полную тиреоидэктомию в условиях общей анестезии (40 мг/кг этамонал натрия). На 22-ой день после тиреоидэктомии животные были разделены на три группы: I группа - тиреоидэктомия (12 животных), II группа – тиреоидэктомия и введение L-тироксина, начиная с 22-го дня после тиреоидэктомии в течение 22-х дней в дозе 0,8 мкг на кг массы тела (6 животных), III группа – тиреоидэктомия и введение L-тироксина 0,8 мкг на кг массы тела + олигокрин Т 0,25 мл/кг массы тела, начиная с 22-го дня после тиреоидэктомии в течение 22-х дней (6 животных). Была

выделена IV контрольная группа, которую составили интактные животные (6 животных). На 22-ой и 44-ый день после тиреоидэктомии животных забивали декапитацией, в условиях общей анестезии (40 мг/кг этамонал натрия). У животных забиралась кровь, печень и миокард для исследования тиреоидного статуса (fT3, fT4), интенсивности окислительного метаболизма в тканях и содержания свободного NO.

Окислительный метаболизм тканей исследовали с помощью метода электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР) на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия), оперирующего в области сверхвысокой частоты 9,77 GHz с модуляционной частотой 50 kHz. Спектры ЭПР тканей регистрировались при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 50 мВт [12].

С целью определения содержания свободного NO в крови и тканях животных использовали спин-ловушку диэтилдитиокарбамат натрия (DETC, Sigma). DETC вводили внутривенно в дозе 500 мг/кг совместно с Fe<sup>2+</sup>-цитратом (50 мгFeSO<sub>4</sub> + 6H<sub>2</sub>O + 250 мг цитрата натрия) на кг массы животного [1]. Животных забивали спустя 30 минут после введения спин-метки. Спектры ЭПР комплексов NO-Fe<sup>2+</sup>-(DETC)<sub>2</sub> регистрировали при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 20 мВт [1].

С целью определения содержания пероксидрадикалов (LOO<sup>•</sup>) в крови животных использовали спин-ловушку α-фенил-*tert*-бутилнитрон (PBN, Sigma). PBN вводили внутривенно в дозе 1 мл (150 мМ/л PBN в 25 мМ/л трис-НСl буфере - pH 7,4), за 10 минут до умерщвления животных. Спектры ЭПР LOO<sup>•</sup> регистрировались при комнатной температуре и значении микроволновой мощности 20 мВт [10]. В таблице 1 приведены данные об изменении парамагнитных центров в миокарде и печени крыс после тиреоидэктомии.

Как следует из данных, приведенных в таблице, спустя 22 дня после тиреоидэктомии содержание свободного NO в ткани миокарда и печени возрастает на 33% и 43,3%, соответственно. Одновременно в спектре ЭПР ткани и миокарда регистрировались интенсивные ЭПР сигналы нитрозильных комплексов негемового железа (FeSNO, g=2,03). Эти данные свидетельствуют об интенсификации образования NO как в печени, так и миокарде крыс с гипотиреозом.

Таблица 1 Изменение парамагнитных центров миокарда и печени крыс

Группы животных		LOO	FeSNO g=2,03	NO g=2,01	
миокард	Тиреоидэктомия	1) 22-ой день n=6	4,0±0,6 p <sub>1-3</sub> <0,02 p <sub>1-4</sub> <0,001	5,9±0,6	16,9±0,7 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>1-4</sub> <0,001
		2) 44-ый день n=6	3,8±0,5 p <sub>2-3</sub> <0,02 p <sub>2-4</sub> <0,001	6,0±0,8	16,0±0,5 p <sub>2-3</sub> >0,1 p <sub>2-4</sub> <0,001
	3) тиреоидэктомия+ L-тироксин (44-ый день) n=6		2,0±0,4 p <sub>3-4</sub> <0,05	-	14,4±0,7 p <sub>3-4</sub> <0,01
	4) тиреоидэктомия+ L-тироксин + +олигокрин Т (44-ый день) n=6		0,8±0,3	-	12,3±0,6
	5) Интактная n=6		-	-	12,7±0,8 p <sub>5-1</sub> <0,01 p <sub>5-2</sub> <0,01 p <sub>5-3</sub> >0,1 p <sub>5-4</sub> >0,1
печень	Тиреоидэктомия	1) 22-ой день n=6	4,0±0,6 p <sub>1-3</sub> >0,1 p <sub>1-4</sub> <0,001	5,9±0,6	17,2±0,6 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>1-4</sub> <0,001
		2) 44-ый день n=6	3,7±0,5 p <sub>2-4</sub> <0,01	5,5±0,5	17,0±0,5 p <sub>2-4</sub> <0,001
	3) тиреоидэктомия+ L-тироксин (44-ый день) n=6		2,8,0±0,4 p <sub>3-4</sub> <0,01	-	15,0±0,6 p <sub>3-4</sub> <0,01
	4) тиреоидэктомия+ L-тироксин +олигокрин Т (44-ый день) n=6		0,8±0,3	-	12,3±0,6
	Интактная n=6		-	-	12,0±0,6 p <sub>5-1</sub> <0,001 p <sub>5-2</sub> <0,001 p <sub>5-3</sub> >0,01 p <sub>5-4</sub> >0,1

Franco M.C. [6], и соавторы показали, что в условиях гипотиреоза в гепатоцитах наблюдается экспрессия нейрональной NO-синтазы (nNOS), которая впоследствии селективно транслоцируется в митохондрии, вследствие чего увеличивается синтез NO в митохондриях, что способствует нитрированию тирозиновых остатков белков I комплекса дыхательной цепи митохондрий и снижению его активности. Авторы отмечают, что в условиях инъекций L-тироксина предотвращается транспорт nNOS в митохондриях, nNOS локализуется в цитозоле, снижается уровень нитрирования митохондрий и повреждения I митохондриального комплекса. Авторы приходят к заключению, что пространственное перемещение nNOS в митохондрии играет роль сигнального эффектора тиреоидных гормонов и гипотиреоидного фенотипа [6]. Об активации nNOS в митохондриях печени и скелетных мышц в условиях гипотиреоза упоминалось и в более ранних исследованиях [11].

В тканях миокарда и печени у животных (таблица 1) наблюдалось появление липопероксидов по сравнению с интактными животными, что свидетельствует об ин-

тенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Применение тироксина на фоне тиреоидэктомии незначительно снижает интенсивность ПОЛ, однако применение тироксина в комбинации с олигокрином Т сопровождается наибольшей эффективностью.

Как уже отмечалось выше, повышенная продукция NO в митохондриях при гипотиреозе обуславливает нитрозилирование FeS-центров тирозиновых остатков белков I комплекса сопряжения, что, в свою очередь, вызывает снижение интенсивности потребления кислорода, нарушение электронного транспорта и способствует утечке электронов на молекулярный кислород с образованием высокоактивных форм кислорода и пероксинитрита. Избыточное количество реактивных форм азота и кислорода способствует интенсификации процессов свободнорадикального окисления в тканях, инициации цепных реакций перекисного окисления липидов, окислению мембранных фосфолипидов и деструкции клеток. В таблице 2 представлены изменения содержания оксида азота в крови крыс после тиреоидэктомии.

Таблица 2. Содержание NO в крови крыс после тиреоидэктомии

Группы животных		NO
тиреоидэктомия	1) 22-ой день n=6	10,0±0,5 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001
	2) 44-ый день n=6	10,50±0,4 p <sub>2-3</sub> >0,1 p <sub>2-4</sub> <0,01
3) тиреоидэктомия+ L-тироксин (44-ый день) n=6		13,0±0,6 p <sub>3-4</sub> <0,01
4) тиреоидэктомия+ L-тироксин +олигокрин (44-ый день) n=6		14,5±0,5
5) интактная n=6		16,6±0,4 p <sub>5-1</sub> <0,02 p <sub>5-2</sub> <0,001 p <sub>5-3</sub> <0,001 p <sub>5-4</sub> >0,05

Как следует из данных таблицы, динамика изменения содержания парамагнитных центров в крови животных несколько отличается от таковой в тканях (печени и миокарде): после тиреоидэктомии содержание свободного оксида в крови животных резко уменьшается (на 40%). По-видимому, одной из причин выявленного нами уменьшения содержания оксида азота в крови крыс обусловлено его окислительной трансформацией в пероксинитрит и активацией свободнорадикального окисления.

Исходя из вышесказанного, следует заключить, что длительная NO-зависимая модификация окислительного метаболизма при гипотиреозе способствует развитию окислительного стресса в организме, который в свою очередь является причиной снижения активности содержания оксида азота в крови и нарушения NO-зависимой регуляции реактивности кровеносных сосудов. В связи с этим при лечении осложнений гипотиреоза целесообразно, наряду с гормональными средствами, применение препаратов с антиоксидантной активностью.

Как следует из результатов нашего эксперимента, на фоне лечения экспериментального гипотиреоза L-тироксином в печени и миокарде крыс содержание оксида азота уменьшается, что сопровождается понижением уровня окислительного стресса в организме и процессов липопероксидации в тканях (о чем свидетельствует уменьшение интенсивности ЭПР сигнала спин-меченного липопероксида). На фоне лечения гипотиреоза L-тироксином содержание свободного оксида азота в крови увеличивается на 30%.

В группе, где животным совместно с L-тироксином одновременно вводили препарат олигокрин Т, обладающий антиоксидантной активностью [2], наблюдается восстановление показателей окислительного метаболизма и содержания оксида азота в тканях и крови почти до контрольного уровня.

Таким образом, из анализа результатов наших исследований и данных литературы следует, что в регуляции редокс-гомеостаза при гипотиреозе важная роль принадлежит NO-зависимой сигнальной системе; неадекватная активация NO-синтазы является причиной интенсификации окислительного стресса в организме; развитие окислительного стресса способствует окислительной деградации вазоактивного оксида азота, нарушению реактивности кровеносных сосудов, изменению крово- и кислородоснабжения тканей, что в свою очередь обеспечивает дальнейшее нарушение окислительного метаболизма и развитие необратимых изменений в тканях. На основании результатов проведенного нами исследования считаем целесообразным при гипотиреозе, наряду со специфической гормональной терапией, применять фармакопрепараты с антиоксидантной активностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галаган М.Е., Киладзе С.В., Ванин А.Ф., Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление на физико-химическом и физиологическом уровнях // Биофизика. – 1997. – N 3(42). – С. 687-692.
2. Саникидзе Т.В. Некоторые механизмы нарушения стероидогенеза в семенной железе и способы его коррекции: Автореф. дисс... д-ра биол. наук. - 1997.
3. Boczkowski J., Lisbero C., Lanone S., Samb A., Carreras M.C., Aubier B. A., Poderoso J.J. Endogenous peroxynitrite mediates mitochondrial dysfunction in rat diaphragm during endotoxemia // FASEB J. – 1999. – N13. – P. 1637-1647.
4. Goglia F., Moreno M., Lanni A. Action of thyroid hormones at the cellular level: the mitochondrial target // EBS Lett. – 1999. – N452. – P. 115-120.
5. Carreras M., Peralta J., Converso Z., Finocchietto P.V., Rebagliati S., Zaninovich A. Modulation of liver mitochondrial NOS is implicated in thyroid-dependent regulation of O<sub>2</sub> uptake // Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol. – 2001. – N281. – P. H2282–H2288.

6. Franco M.C., Arciuch V.G., Peralta J.G., Galli S., Levisman D., Lopez L.M., Romorini L., Poderoso J.J., Carreras M.C. Hypothyroid phenotype is contributed by mitochondrial complex I inactivation due to translocated neuronal nitric-oxide synthase // *J Biol Chem.* – 2006. – N 281(8). – P. 4779-86.
7. Reimers J.I., Rasmussen A.K., Karlsen A.E., Bjerre U., Liang H., Morin O., Andersen U., Mandrup-Poulsen T., Burger A.G., Feldt-Rasmussen U., Nerup J. Interleukin-1 beta inhibits rat thyroid cell function in vivo and in vitro by an NO-independent mechanism and induces hypothyroidism and accelerated thyroiditis in diabetes-prone BB rats // *J Endocrinol.* – 1996. – N 151(1). – P. 147-57
8. Taddei S., Caraccio N., Virdis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L., Ferrannini E., Salvetti A., Monzani F. Low grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006.
9. Vargas F., Montes R., Sabio J.M., Garcia-Estan J. Role of nitric oxide in the systemic circulation of conscious hyper- and hypothyroid rats // *Gen Pharmacol.* – 1994. – N 25(5). – P. 887-91.
10. Xia Y., Zweer J.L., Xia Y., Zwier J.L. Direct measurement of nitric oxide generation from nitric oxide synthase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – N94. – P. 12705-12710.
11. Ueta Y., Levy A., Chowdrey H.S., Lightman S.L. Hypothalamic nitric oxide synthase gene expression is regulated by thyroid hormones // *Endocrinology.* – 1995. – N136. – P. 4182-4187.
12. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптева З.В. ЭПР в радиобиологии. – 1990.

## SUMMARY

### REVEALING OF THE ROLE OF NO IN THE PATHOGENESIS OF HYPOTHYROIDISM

Kupreishvili T., Shanava K., Sanikidze T., Metreveli D.

*Tbilisi State Medical University*

There have been studied changes in blood and tissue NO levels and its correction in rats exposed to thyrectomy. NO levels were measured by the method of EPR using spin-trap sodium diethyldithiocarbamate. In 22 hours after thyrectomy contents of free nitric oxide in myocardium and liver tissues increased by 33% and 43,3% respectively. At the same time, intensive EPR signals of nitrosyl complexes of non-heme iron (FeSNO,  $g=2,03$ ) were registered in EPR spectra of liver and myocardium tissues, at that free nitric oxide levels in blood of animals significantly decreased. In conclusion, NO-dependent signal system plays important role in the regulation of redox-homeostasis at hypothyroidism; long-term inadequate activation of NO synthesis may cause intensification of body oxidative stress, which in turn results in oxidative degradation of vasoactive nitric oxide, disturbance of blood vessel reactivity, alteration of tissue blood and

oxygen supply, that in turn facilitate farther aggravation of oxidative metabolism disorder and the development of irreversible alterations in tissues.

In case of treatment with L-thyroxin or L-thyroxin + oligocrin oxidative metabolism markers and content of NO in blood and tissues normalize, at that oligocrin enhances thyroxin efficacy. Thus, based on the obtained results of the conducted research we suggest that application of pharmaceutical preparations with antioxidant activity along with specific hormonal therapy is appropriate for treatment of hypothyroidism.

**Key words:** hypothyroidism, NO, EPR, thyrectomy.

## РЕЗЮМЕ

### ВЫЯВЛЕНИЕ РОЛИ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПОТИРЕОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Купреишвили Т.М., Шанава К.Н., Саникидзе Т.В., Метревели Д.С.

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Исследованы содержание оксида азота (NO) в тканях (печени и миокарде) и крови крыс, подвергнутых тиреоид-эктомии, и возможности его коррекции. Содержание NO определяли методом ЭПР с использованием спин-метки диэтилдитиокарбамат натрия. Спустя 22 дня после тиреоид-эктомии содержание свободного NO в ткани миокарда и печени возрастает на 33% и 43,3%, соответственно; одновременно в спектре ЭПР ткани и миокарда регистрировались интенсивные ЭПР сигналы нитрозильных комплексов негемового железа (FeSNO,  $g=2,03$ ), при этом содержание свободного оксида в крови животных резко уменьшается. Следует заключить, что в регуляции редокс-гомеостаза при гипотиреозе важная роль принадлежит NO-зависимой сигнальной системе; длительная неадекватная активация NO-синтазы является причиной интенсификации окислительного стресса в организме, который в свою очередь является причиной окислительной дегградации vasoактивного NO, нарушения реактивности кровеносных сосудов, изменения крово- и кислородоснабжения тканей, что, в свою очередь, обеспечивает дальнейшее нарушение окислительного метаболизма и развитие необратимых изменений в тканях.

В случае лечения L-тироксина или L-тироксин+олигокрином Т наблюдается восстановление показателей окислительного метаболизма и содержания NO в тканях и крови, причем второй способ лечения оказался более эффективным. На основании результатов проведенного нами исследования считаем целесообразным при гипотиреозе, наряду со специфической гормональной терапией, применять фармакопрепараты с антиоксидантной активностью.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава*

## ОСОБЕННОСТИ ИОННОГО ТРАНСПОРТА КАЛЬЦИЯ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ В УСЛОВИЯХ ОБЛУЧЕНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИЕЙ, ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ И ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Мцхвetaдзе А.В., Надарейшвили Г.Г.

Научный центр радиобиологии и радиационной экологии

Противоопухолевые методы лечения предусматривают, в основном, непосредственную связь лечебного фактора с определенными компонентами опухолевых клеток. Одним из чувствительных показателей, отражающих физиологическое состояние клетки в нормальном состоянии и в результате воздействия различных агентов, является величина трансмембранного переноса  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ .

При изучении ионного гомеостаза опухолевой клетки весьма важно изучить особенности кальциевого транспорта, т.к. именно с этим ионом связан один из основных показателей опухолей – нарушение адгезивных свойств клеток [1-11].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось определить влияние различных агентов на ионный транспорт кальция в опухолевой клетке (карцинома Эрлиха).

**Материал и методы.** Опыты проводились на клетках карциномы Эрлиха. Взвесь с клетками помещалась в специальную термостатическую камеру ( $37^{\circ}\text{C}$ ) с раствором Рингера. Обмен ионами между клетками и раствором Рингера определялся по изменению их концентрации в растворе в течение определенных промежутков времени: 3, 20, 30, 45, 60 минут от начала опыта. Исследование изменения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  проводилось с помощью селективных электродов, которые обеспечивали непрерывную регистрацию ионов. Облучение проводилось на рентгеновской установке РУМ-17, мощность дозы – 1,8 Гр/мин (Россия).

В качестве противоопухолевого препарата использовался винкристин в неделю раз, в течение 2-х недель в дозе 0,02 мг на мышшь.

В качестве гомеопатического препарата была использована стимулированная фосфорная кислота (СФК) в разведении  $10^{-14}$ . Из всех разведений она является наибольшим стимулятором [6].

Для изучения трансмембранного переноса  $\text{Ca}^{2+}$  исследуемые клетки погружали в раствор Рингера. Для стимулирования транспорта кальция, как и в предыдущих опытах [5], увеличивали концентрацию кальция в растворе в 5 раз (т.е. делали ее 10,5 мМ).

**Результаты и их обсуждение.** Полученные данные обращают на себя внимание сравнительно большим наращиванием концентрации кальция в растворе Рингера по сравнению с малым его содержанием в клетках. Указанное, на наш взгляд, объясняется тем фактом, что пятикратное увеличение концентрации кальция в растворе стимулирует его вход в клетки, способствуя усилению активного транспорта  $\text{Ca}^{2+}$ , который в течение часа выбрасывается в больших количествах.

Увеличение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  во внешней среде опухолевых клеток в большей степени, чем в нормальных, ведет к изменению в мембране клетки и снижению адгезивных свойств клеток и, наоборот, в связи с выбрасыванием значительного количества  $\text{Ca}^{2+}$ , адгезивные свойства увеличиваются. Возникают два противоположных процесса: один способствует снижению степени контактности опухолевых клеток и дальнейшему метастазированию, а другой носит репаративный характер и направлен на стабилизацию адгезивных свойств клеток. Результаты облучения клеток опухоли карциномы Эрлиха представлены в таблице. Там же имеются данные о кальциевом транспорте после применения винкрестина.

Таблица. Содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в растворе Рингера в результате различных влияний на клетку

Время опыта (мин.)	Интakтное состояние	В результате облучения в дозе			После воздействия		После воздействия на клетку 0,1 Gr+СФК+винкрестин
		2 Gr	0,5 Gr	0,1 Gr	винкрестина	СФК ( $10^{-14}$ )	
0	10,8±0,29	10,5±0,41	10,5±0,41	10,5±0,41	10,5±0,41	10,5±0,2	10,5±0,2
3	11,1±0,31	10,5±0,41	10,5±0,41	10,7±0,38	10,8±0,43	10,8±0,2	10,9±0,1
20	11,2±0,33	10,5±0,44	10,6±0,51	11,0±0,24	9,6±0,33	11,2±0,1	11,4±0,1
30	11,3±0,33	10,0±0,45	10,7±0,50	11,3±0,23	9,0±0,24	11,5±0,2	11,6±0,1
45	11,4±0,40	9,8±0,49	10,8±0,39	12,0±0,19	9,1±0,19	12,3±0,3	12,3±0,1
60	11,6±0,38	9,9±0,39	10,5±0,40	12,4±0,16	9,1±0,17	12,6±0,1	12,06±0,1

$p < 0,05$

$p < 0,05$

$p < 0,05$

Облучение в дозе 0,1 Gr способствует усилению трансмембранного переноса ионов кальция в опухолевых клетках в отличие от более высоких доз (2 Gr и 0,5 Gr), при которых имеет место, наоборот, его подавление.

Из данных таблицы следует, что такие химиопрепараты, как винкристин оказывают непосредственно угнетающее влияние на ионный транспорт в опухолевых клетках, т.к., по-видимому, механизм действия этого препарата связан с мембранными механизмами и они угнетают перенос  $Ca^{2+}$ . Выше говорилось о том, что в опухолевых клетках усиливается трансмембранный перенос ионов вообще и, особенно, ионов кальция, что обусловлено происходящими в опухолевых клетках одновременно двумя процессами – нарушением межклеточных связей, вызванных изменениями в мембранах и выбросом из клеток  $Ca^{2+}$ , способствующими усилению адгезивных свойств этих клеток.

Результаты одновременной подачи, с одной стороны, ионизирующей радиации в дозе 0,1 Gr и СФК в разведении  $10^{-14}$ , а с другой - винкристина, приведены в таблице. Из таблицы следует, что ионизирующая радиация в малых дозах оказывает стимулирующее влияние на клетку через ее ионный транспорт.

Нами показано, что 0,05 Gr также оказывает стимулирующее влияние. Возможно, в этих малых дозах ионизирующая радиация оказывает не разрушающее, а раздражающее действие, которое может вообще не повлиять или оказать стимулирующее влияние.

Результат проведенного исследования позволяет заключить, что величина ионного транспорта подвержена влиянию различных факторов, открывая перспективы

для регуляции ионного гомеостаза клетки в зависимости от ситуации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балабан Н.В. Влияние некоторых антибластических противоопухолевых препаратов на трансмембранный перенос ионов кальция в опухолевой клетке // Georgian Medical News. – 2004. - N5. - С. 55-57.
2. Балабан Н.В. Комбинированное воздействие химиопрепаратов и ионизирующей радиации на трансмембранный перенос ионов кальция в опухолевой клетке // Georgian Medical News. – 2004. - N6. - С. 67-69.
3. Гогоберишвили М.С. Синтез ДНК в опухолевых клетках и зависимость его от величины транспорта ионов кальция // Georgian Medical News. – 2002. – N 9(90).
4. Календо Г.С. Ранние реакции клеток на ионизирующее излучение и их роль в защите и сенсibilизации. – М.: Энергоатомиздат. – 1982. - С. 83-90.
5. Мцхвetaдзе А.В., Шургая Н.Г. Трансмембранный перенос ионов кальция в опухолевых клетках // Сообщение АН Грузии. – 1997. - т. 125. - С. 117-120.
6. Рейли Б. Исследлвание гомеопатических преаратов // Международный журнал по биомедицинским исследованиям и терапии. - 1998. - N1.
7. Codina G. Voltage and acid-activated membrane cell // Neuroscience Letter. – 2000. – N 286(1). – P. 53-56.
8. Citadini A., Sazpa A. Intracellular Ca homeostasis of Erythrocyte tumor cells // Arch. Biochem. Biophys. – 1993. – N 227. - P. 202-209.
9. Love F.G. Functional aspects of active cation transport in Membranes ion transport. – New York: Wiley.
10. Owen N.E. Effect of Ca from human fibroblasts in response to serum of grow factors // J. Cell Physiology. – 1983. - vol. 117. - P. 23-29.
11. Zi S.M., Wu X.D., Zeng S. Study on anticancer activity of Syngnathus in vitro // Zhogguo Zhong Za Zhi. - 2001. - N 26(3). - P. 198-200.

#### SUMMARY

#### PECULIARITIES OF ION TRANSPORT OF CALCIUM IN TUMOR CELLS UNDER CONDITIONS OF IRRADIATION BY IONIZING RADIATION, CHEMOPREPARATIONS AND HOMEOPATHIC MEANS

Mtskhvetadze A., Nadareishvili G.

*Research Center of Radiobiology and Radiation Ecology, Tbilisi, Georgia*

The goal of given investigation was to reveal an effect of different agents on ion transport of  $Ca^{2+}$  in tumor cells (Erlich's carcinomas). Ionizing radiation, antitumor preparation vinkristin as well as homeopathic means - stimulated phosphoric acid diluted at  $10^{-14}$  were used. Small doses of radiation (0,05 and 0,1 Gr) always had a stimulating effect on ion transport even in combination with vinkristin, which separately always depressed it. Both separately and in any combination stimulated phosphoric acid always reinforced transmembrane ion transport. In regard to  $Ca^{2+}$  a hypothesis about its participation in the process of

reparation of tumor cell has been suggested. At increasing of  $Ca^{2+}$  concentrations a transmembrane transport of this ion in the environment increases what induces strengthening of adhesive properties of the cell. However, it is known that in tumors these properties are decreased. Apparently, in this case two contrary processes – strengthening and decrease of adhesive properties take place pointing to the fact that there appear reparative forces in tumor process.

**Key words:** Ion transport, calcium, tumor cells, irradiation.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ИОННОГО ТРАНСПОРТА КАЛЬЦИЯ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ  
В УСЛОВИЯХ ОБЛУЧЕНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИЕЙ,  
ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ И ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Мцхветадзе А.В., Надарейшвили Г.Г.

*Научный центр радиобиологии и радиационной экологии*

Целью исследования явилось определить влияние различных агентов на ионный транспорт  $Ca^{2+}$  в опухолевой клетке (карциномы Эрлиха). В качестве агентов использовались ионизирующая радиация, противоопухолевый препарат винкристин, а также гомеопатическое средство – стимулированная фосфорная кислота (СФК) в разведении  $10^{-14}$ . Малые дозы радиации (0,05 и 0,1 Gr) всегда оказывали стимулирующее влияние на ионный транспорт, даже в комбинации с винкристином, который в отдельности оказывал угнетающее воздействие. СФК как в отдельности, так и в любой комбинации всегда усиливала трансмембранный перенос ионов. В отношении  $Ca^{2+}$  поддерживается выдвинутая ранее гипотеза об его участии в процессе ре-

парации опухолевой клетки. При повышении концентрации  $Ca^{2+}$  во внешней среде усиливается трансмембранный перенос этого иона, что вызывает усиление адгезивных свойств клеток. Однако известно, что в опухолях эти свойства уменьшаются. По-видимому, в данном случае имеют место два противоположных процесса – усиление и уменьшение адгезивных свойств, что позволяет судить в пользу того, что в опухолевом процессе имеют место и репаративные силы.

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

*Научная публикация*

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ  
В АДЖАРСКОЙ АР ЗА ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ РЕФОРМ  
В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Каджая М.В., Цецхладзе Г.Н.

*Республиканская клиническая больница, г. Батуми*

Реформа здравоохранения является одной из важнейшей среди других, осуществляемых сегодня в стране, для реализации которой необходимы как политическая воля, так и проведение ряда институциональных изменений. Необходим также учет идеологических, социальных, культурных, исторических и экономических факторов [9].

В то же время, оценивая результат реформ, не стоит пренебрегать ее основным назначением - квалифицированной медицинской помощью, защитой прав пациента и врача, что невозможно без изучения и анализа существующего положения.

Целью исследования явилось определить основные тенденции неотложной хирургической помощи в Аджарской АР в период проведения реформ.

**Материал и методы.** Нами были использованы статистические данные, накопленные в период реформы [1-6], на основе анализа которых мы попытались представить сегодняшнее положение неотложной хирургической службы в Аджарской АР, существующие проблемы. Проведенный нами анализ станет основой их удачного решения.

**Результаты и их обсуждение.** Количество больных, прооперированных по поводу острой кишечной непроходимости (рис. 1), показывает, что по сравнению с данными 1988 года, в 1996 и 1997 гг. количество больных, прооперированных с этой патологией, возросло, а в 1998-1999 гг. незначительно уменьшилось, в 2000 г. оно вновь возросло. В дальнейшем количество больных, прооперированных по указанной причине, уменьшается, а в 2004 г. вновь намечается тенденция резкого роста (рис. 1 и 2).

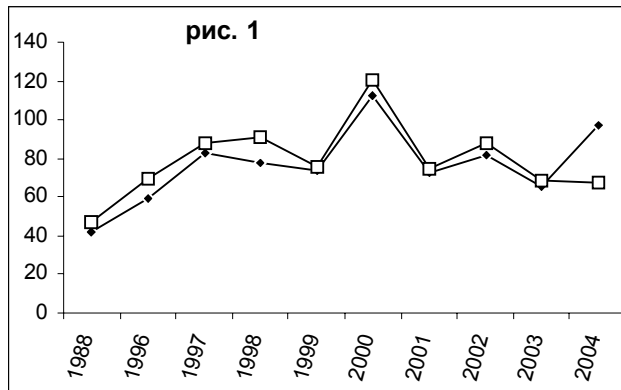


Рис. 1. Количество больных, оперированных по поводу острой кишечной непроходимости в первые сутки

На том же рисунке отражены изменения количества летальных исходов пациентов, лечившихся с той же патологией. Согласно данным рисункам, указанные показатели через каждые три года достигают пика с тенденцией постепенного снижения. Например: уровень пика в 1998 году достигает 13-и пациентов, в 2000 г. – 9-и, в 2002 г. – 6-и, а в 2004 г. - число равняется 3-м. Примечательно, что показатель летальности в 2003-2004 гг. довольно низок.

На рис. 2 показано количество пациентов, по отношению к которым не было применено хирургическое вмешательство в течение первых суток. Отражено также количество летальных исходов. В одном случае число пациентов постоянно растет, пика оно достигает в 1996 г. (26 случаев). Постепенно это число уменьшается, пик роста наблюдается в 2004 г. График, отражающий летальность, в значительной степени отличается, и резкий рост фиксируется в 1998 году, затем резко

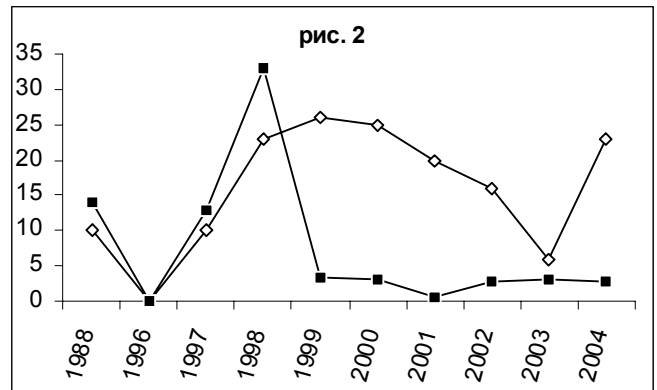


Рис. 2. Количество больных оперированных по поводу острой кишечной непроходимости спустя 24 ч от начала заболевания

падает и остается почти на одном и том же уровне. Такое графическое изображение дает нам возможность предположить, что тактика, выбранная для лечения указанной патологии в Аджарской АР в течение последних лет, правильна.

Рассмотрение пациентов с острым аппендицитом (рис. 3) дает нам возможность утверждать, что по сравнению с 1988 годом в 1997 году их число значительно снизилось (в 2,6 раза), в 1999 г. оно вновь возросло, сохранив такое положение в течение всего последующего периода.

Указанные пациенты составляли тот контингент, по отношению к которым хирургическое вмешательство было применено в течение первых 24-х часов с момента начала болезни. Так, смертельный исход (два случая) фиксируется в 2000 г. Постепенно он снижается и в 2002 г. достигает нуля, как и в 1988, 1996, 1997 гг.

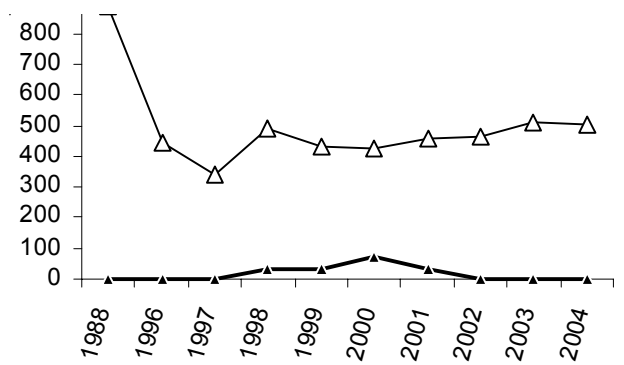


Рис. 3. Количественный показатель больных с острым аппендицитом

Отсрочка хирургического вмешательства всегда четко аргументирована. В результате проведения аппендэктомии с опозданием на 24 ч. состояние пациента не ухудшается. Об этом свидетельствует и тот факт, что за это время зафиксирован лишь один смертельный исход.

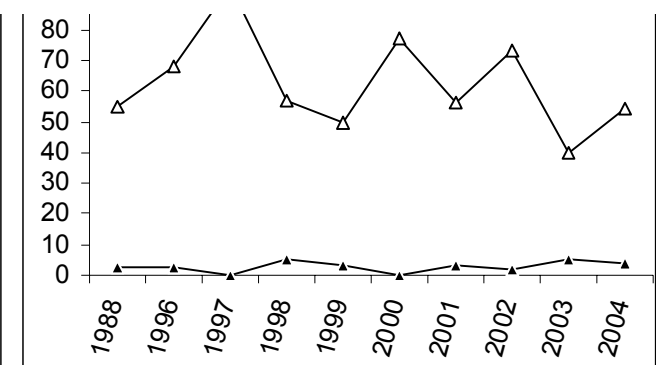


Рис. 4. Количество больных с перфоративной язвой желудка и 12-перстной кишки

Количество больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки волнообразно меняется (рис. 4). Очертания указанного рисунка принципиально повторяют рисунок, отражающий изменения количества умерших пациентов, с учетом одного нюанса, заключающегося в зеркальном отражении данных.



Известно, что лечение кровотечения из желудочно-кишечного тракта подразумевает консервативную терапию с самого же начала, либо предоперационную подготовку. Поэтому, если существующие статистические данные рассмотрим с указанной точки зрения (рис. 5),

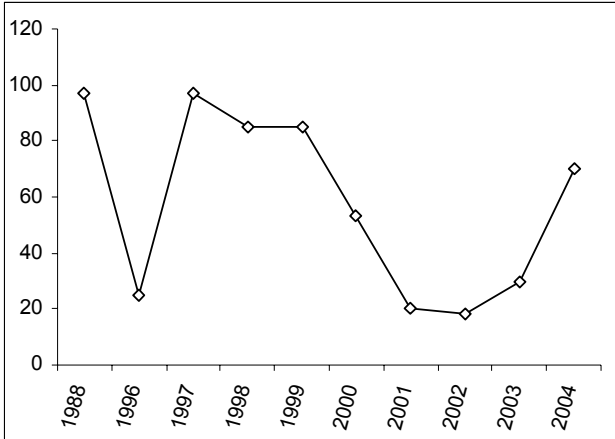


Рис. 5. Количество неоперированных больных с гастро-дуоденальным кровотечением

Представленные графики наглядно показывают, что новые технологии, внедренные в диагностику и лечение кровотечений, дают возможность своевременного операционного вмешательства. Антацидные и гемостатические средства довольно эффективны. Все вышесказанное обусловило улучшение качества интенсивного лечения. Из рисунков [5,6] следует, что разработка тактики рационального лечения обусловила как количественную стабилизацию пациентов с тенденцией постепенного ро-

у нас будет возможность утверждать, что количество не прооперированных пациентов на начальном этапе отчетного периода было достаточно высоким. Количество названных пациентов к 2002 г. снизилось. Также случилось с количеством летальных исходов (рис. 6)

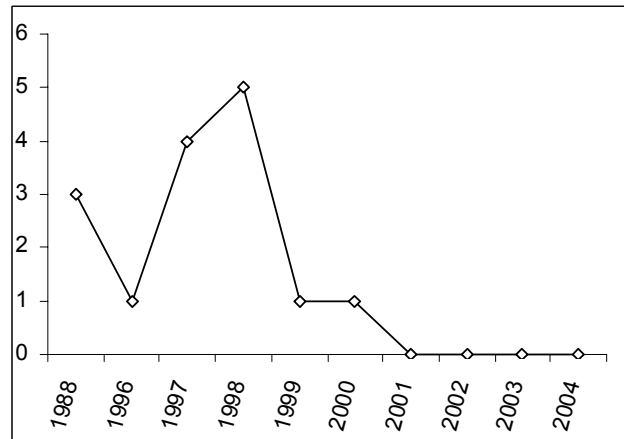


Рис. 6. Случаи летальности у неоперированных больных с гастро-дуоденальным кровотечением

ста, так и сведение летальных исходов на нуль.

Насколько наши суждения соответствуют реальности, покажет сравнительный анализ количества прооперированных пациентов и летальных исходов. Количество пациентов, прооперированных по причине кровотечения из желудочно-кишечного тракта (рис. 7), стабильно растет. Рост наблюдается и на рисунке, отражающем летальность (рис. 8).

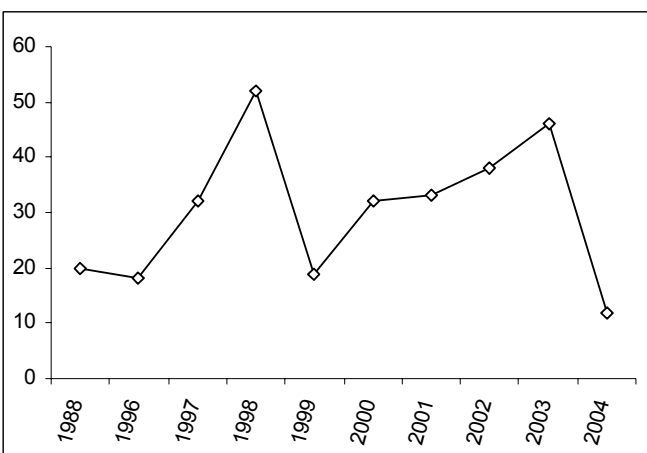


Рис. 7. Количество пациентов, прооперированных по поводу кровотечения из желудочно-кишечного тракта

Количество ущемленных грыж (рис. 9) в отчетном периоде постоянно меняется. Рисунок показывает, что их число хоть и незначительно, однако, все же, достоверно растет.

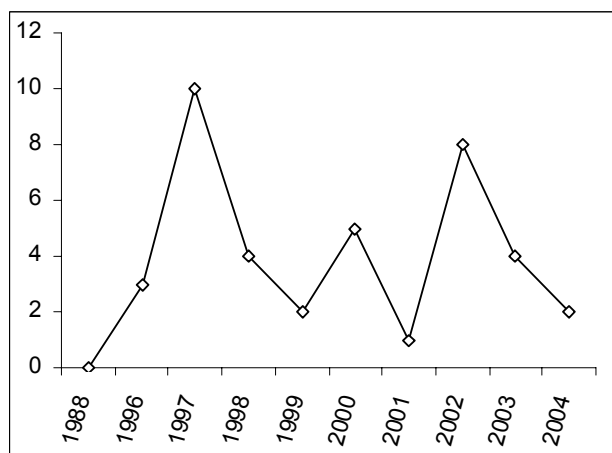


Рис. 8. Показатель летальности пациентов, прооперированных гастро-дуоденальным кровотечением

За последние годы тенденция роста намечается также в количестве летальных исходов, и если бы не два периода временного замедления в 1999 и 2001 гг., наблюдался бы постоянный рост (рис. 10).



Рис. 9 Изменения количества ущемленных грыж по годам

Из графика 11 следует, что среди больных, прооперированных по истечении 24 часов после постановки диагноза, намечается тенденция уменьшения, а рост происходит значительно позже - в 1997 г. В 2003-2004 гг. на-

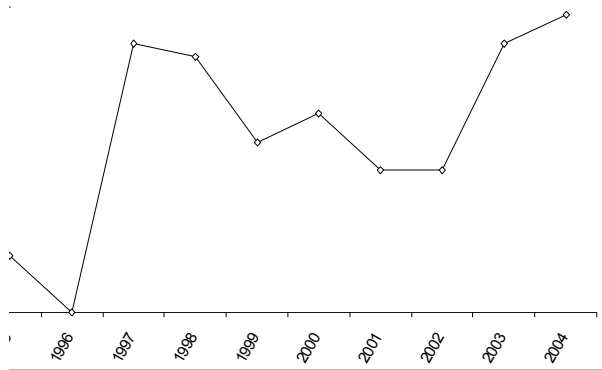


Рис. 11 Количество пациентов с ущемленной грыжей, прооперированных позже 24-х часов

Параллельно данным с ущемленными грыжами интересно рассмотреть количественные изменения банальной грыжи. Это интересно, поскольку известно, что операционное лечение грыжи разной локальности в Советскую эпоху являлось одной из значительнейших составных частей нагрузок хирургических отделений. Об этом свидетельствуют данные 1988 г. В указанном году с этой патологией в день поступал как минимум один пациент. С 1996 г. количество таких больных значительно снизилось.

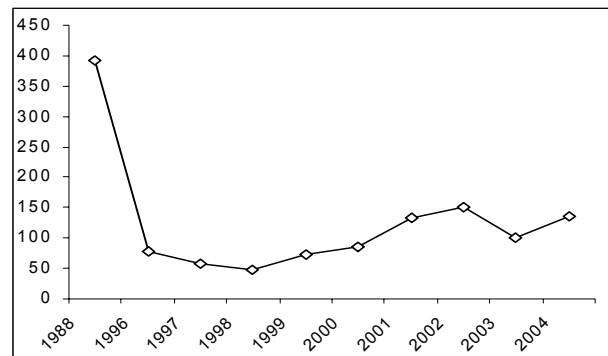


Рис. 13 Количество больных грыжей

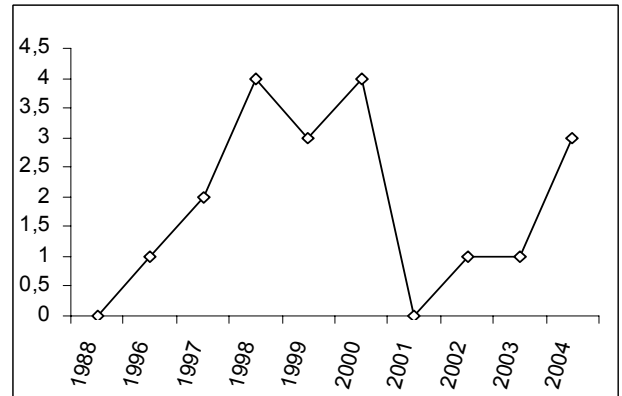


Рис. 10 Случаи, отражающие летальность у больных с ущемленной грыжей

мечаются значительный рост. Два пика случаев летального исхода наблюдаются в 1997 г. (один случай) и 1999 г. (3 случая). А с 2001 г. летальный исход среди указанных пациентов не наблюдается.

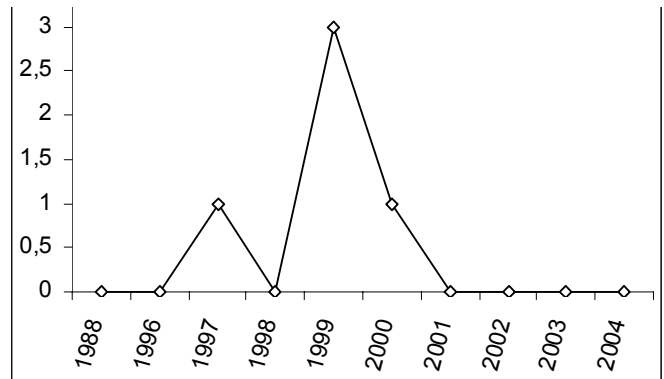


Рис. 12 Случаи с летальным исходом у пациентов с ущемленной грыжей, прооперированных позже 24-х часов

В основу таких количественных изменений, по нашему мнению, лежат попытки выдачи банальных грыж за ущемленные, поскольку операция в случае ущемленных грыж финансируется федеральной программой. Это являлось одним из источников коррупционных сделок между врачом и больным, что в значительной степени меняет истинность статистических данных.

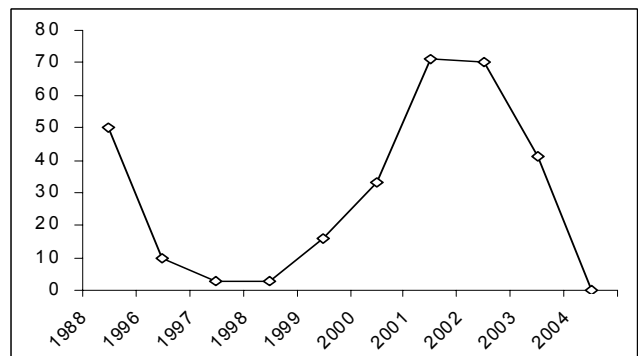


Рис. 14 Количество прооперированных больных с хроническим холециститом

Так называемый принцип “обострения” действует и в случае хронического холецистита. Сказанное станет еще более наглядным в случае изучения частоты операций, проведенных в ночные часы, когда значительно выше удельный вес ущемленных грыж, острого холецистита и перфорации.

Рисунок 14 показывает, что в 1996 г. по сравнению с 1988 г. в 5 раз снизилось число больных холециститом, затем оно постепенно возросло и достигло своего пика в 2001-2002 гг., а в 2004 г. понизилось до нуля. Это абсолютно нереально, поскольку изъятие заболеваний из программного финансирования не означает его уменьшения.

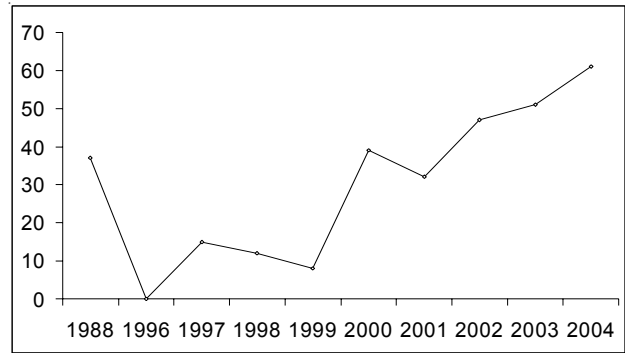


Рис. 15. Количество пациентов, прооперированных по поводу острого холецистита

Таблица. Показатели по обороту койка-дней

Годы	Кол-во коек	%	Кол-во пациентов	Выписанные пациенты	Летальные случаи	Кол-во койка-дней	%
1996	208	8,9	1785	1765	42	15188	6,1
1997	200	9,3	2009	1975	37	13349	7,1
1998	175	9,5	1764	1742	43	11168	5,8
1999	200	11,0	1989	1954	44	12062	6,5
2000	219	12,3	1830	1830	30	11664	6,9
2001	224	13,4	2000	1956	20	11726	7,3
2002	230	13,1	2476	2452	26	12784	7,0
2003	230	19,9	2379	2353	20	11695	6,6
2004	230	14	2391	2397	16	12040	6,3

Примечательно, что изменение количества пациентов, поступивших в стационар и прооперированных по поводу острого холецистита, за редким исключением, постоянно растет, что еще больше подтверждает предположение, высказанное по поводу грыж. Наконец, рассмотрим таблицу, отражающую основные данные по обороту койка-дней. Приведенные в таблице данные наглядно показывают, что, несмотря на уменьшение количества коек, их процентное число растет (8,9%-14%).

Таким образом, исходя из вышеизложенного следует заключить, что неотложная хирургическая помощь все еще содержит определенные резервы для оптимизации и реорганизации, однако ясно, что реформирование одной конкретной сферы, вне зависимости от других, фактически невозможно, поскольку необходимым представляется соответствующее реформирование как институционального устройства, так и финансирования, программного обеспечения и человеческих ресурсов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ჯანმრთელობა და ჯანმრთელობის დაცვა. – აჭარა: 2001. - დაავადებათა კონტროლისა და სამედიცინო სტატისტიკის ცენტრი.
2. ჯანმრთელობა და ჯანმრთელობის დაცვა. – აჭარა: 2002. - დაავადებათა კონტროლისა და სამედიცინო სტატისტიკის ცენტრი.
3. ჯანმრთელობა და ჯანმრთელობის დაცვა. – აჭარა:

2003. - დაავადებათა კონტროლისა და სამედიცინო სტატისტიკის ცენტრი.
4. ჯანმრთელობა და ჯანმრთელობის დაცვა. – აჭარა: 2004. - დაავადებათა კონტროლისა და სამედიცინო სტატისტიკის ცენტრი.
5. ჯანმრთელობა და ჯანმრთელობის დაცვა. საქართველო: 2002. - სტატისტიკური ცნობარი. – დაავადებათა კონტროლისა და სამედიცინო სტატისტიკის ცენტრი. - თბ.: 2003.
6. საქართველოს ჯანმრთელობის დაცვის განვითარების სტრატეგიული გეგმა 2000-2009 წლები. – ჯანდაცვის მართვის ნაციონალური ცენტრი. - 1999.
7. თ. ვერზმაძე საზოგადოებრივი ჯანდაცვა და მენეჯმენტი. – თბ.: “ბეჭდვითი სიტყვის კომბინატი”. – 1998. - გვ. 353.
8. რ. ურუშაძე. საზოგადოებრივი ჯანდაცვა – თბ.: “ლევა”. - 2002. - გვ. 591.
9. Салтман Р.Б., Фигейрас Дж. Реформы системы здравоохранения в Европе. – М.: ГЕОТАР Медицина. - 2002. - С. 431.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF THE SITUATION OF SOME URGENT SURGICAL SERVICES DURING THE REFORM PERIOD IN HEALTH CARE SYSTEM IN ADJARA

Kadjaia M., Tsetskhladze G.

Clinical Hospital, Batumi, Georgia

The reform that started in 1995 in health care system still is in progress in our country. It is necessary to evaluate the advantag-

es and disadvantages of past period in order to achieving the objectives. For this aim we used the statistical facts gathered during the reforms and according to those data we tried to analyse the existing situation of urgent surgical service. We describe the main problems that would be the best way to solve them in the future. The results show that the urgent surgical help in a

hospital still has enough reserve for optimization and reorganization, but it is clear, that for field working improvement there is necessity of the appropriate reformation of institutional organization, financing, program maintaining and human resources.

**Key words:** urgent surgical service, reform, health care system.

#### РЕЗЮМЕ

### ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В АДЖАРСКОЙ АР ЗА ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ РЕФОРМ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Каджая М.В., Цецхладзе Г.Н.

*Республиканская клиническая больница, г. Батуми*

Реформа, начатая в нашей стране в 1995 году, продолжается по сей день. Для правильной оценки уровня решения поставленных перед ней проблем, необходимо оценить создавшееся положение в отдельных отраслях пройденного периода.

С этой целью нами были использованы статистические данные, накопленные в период реформы, на основе анализа которых мы попытались представить сегодняшнее положение неотложной хирургической службы в Аджарской АР, существующие проблемы. Проведенный нами анализ станет основой их удачного решения.

Полученные результаты показывают, что неотложная хирургическая помощь все еще содержит определенные резервы для оптимизации и реорганизации, но ясно и то, что реформирование одной конкретной сферы, вне зависимости от других, фактически невозможно, поскольку необходимым представляется соответствующее реформирование как институционального устройства, так и финансирования, программного обеспечения и человеческих ресурсов.

*Рецензент: д.м.н., проф. О.Х. Гердзмава*

\* \* \*