

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 2 (167) Февраль 2009

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (167) 2009

**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, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Николай Гонгадзе, Палико Кинтраиа, Зураб Кеванишвили,
Теймураз Лежава, Джианлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер,
Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

www.geomednews.org

www.viniti.ru

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,

тел.: 995(32) 39 37 76, 995(32) 22 54 18, 39 47 82,

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Hegumen Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Ramaz Khetsuriani, Zurab Kevanishvili, 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 Gënning (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

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org
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. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

With computer-printed texts please enclose a 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.

ავტორთა საყურადღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 35მ 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. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით. თითოეული სურათის უკანა მხარეს ფანქრით აღნიშნეთ მისი ნომერი, ავტორის გვარი, სტატიის სათაური (შემოკლებით), სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები. სურათების წარწერები წარმოადგინეთ ცალკე ფურცელზე მათი N-ის მითითებით. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

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

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

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

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

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ 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 გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Kedia G.T., Neumayer E., Scheller F., Kuczyk M.A. und Ückert S. IN VITRO-EFFEKTE EINER NEUEN KLASSE STICKSTOFFMONOXID (NO) FREISETZENDER SUBSTANZEN AUF DIE GLATTE MUSKULATUR DES HUMANEN DETRUSORS.....	7
Rustamov G., Pashayev K., Tagiyev S., Rustamov E. PROPHYLAXIS OF EXTRANEPTIC BILE DUCT INJURIES DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY	16
Тер-Аветикян З.А., Агаханян Н.В., Мкртчян М.Э. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПРИГРАНИЧНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЕ ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЯХ.....	20
Тер-Аветикян З.А., Агаханян Н.В., Мкртчян М.Э., Амирян Э.Г. ТАКТИКА ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПРОНИКАЮЩИХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЯХ ЖИВОТА	23
Манвелян Р.Л. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ТРАНСИЛЛЮМИНАЦИОННАЯ ФЛЕБЭКТОМИЯ ПРИ РЕЦИДИВЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	26
Ломидзе З.Т., Гагуа Р.О., Кучава В.О., Гзиришвили Л.Г. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО	28
Zodelava M., Betaneli M., Tsartsidze E., Kharabadze M. PROGNOSTIC FACTORS IN INDOLENT AND AGGRESSIVE LYMPHOMAS AND ITS INFLUENCE ON DISEASE OUTCOME.....	32
Amiraslanov A., Muradov H., Veliyeva H. BREAST ENDOCRINE CANCER	36
Вадачкория Н.Р., Манджавидзе Н.А., Гумберидзе Н.Ш. КОРНЕВЫЕ ЭЛАСТИЧНЫЕ ШТИФТЫ	39
Buadze G., Khechinashvili S., Beridze M., Khundadze I., Alpaidze M. DOPLEROGRAPHIC CORRELATES OF HEADACHES ACCOMPANYING THE CHRONIC NASAL AND NASOPHARYNGEAL PATHOLOGY	46
Агазде М.М. ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДЕРМАТОФИТИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ.....	50
Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И. АВЕН – 50 И ЭБАСТИН В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ФОТОДЕРМАТОЗОВ.....	52
Цискаришвили Н.В., Дундуа М.М., Цискаришвили Н.И. ФОТОТЕРАПИЯ УЗКОГО СПЕКТРА 311 НМ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НОГТЕЙ.....	56
Nakaidze K., Gogokhia N. EPIDEMIOLOGY OF NODULAR GOITER IN SOUTH GEORGIA AND SELECTION OF SOME DIAGNOSTIC CRITERIA FROM THE VIEW POINT OF PREVENTION	60
Kipiani E. OLM INTERNEURONS ARE TRANSIENTLY RECRUITED INTO FIELD GAMMA OSCILLATIONS EVOKED BY BRIEF KAINATE PRESSURE EJECTIONS ONTO AREA CA1 IN MICE HIPPOCAMPAL SLICES	63

Mgeladze N., Karseladze R., Zhorzholiani L., Karseladze E. CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN OF JUNIOR SCHOOL LEVEL IN TBILISI	68
Menabde G., Gogilashvili K., Kakabadze Z., Berishvili E. BONE MARROW-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELL PLASTICITY AND THEIR APPLICATION PERSPECTIVES	71
Кикалишвили Л.А., Рамишвили М.Б., Кипиани Э.Г., Сулаберидзе Г.Д. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И СЕРДЦЕ ПОСЛЕ ВРЕМЕННОГО ВЫКЛЮЧЕНИЯ ПЕЧЕНИ ИЗ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ	77
Antelava N., Gabunia L., Gambashidze K., Petriashvili Sh., Bejitchashvili N. EFFECTS OF CARVEDILOL, LOZARTAN AND TRIMETAZIDIN ON FUNCTIONAL PARAMETERS OF ISOLATED HEART OF RATS AT OXIDATIVE STRESS	81
Бурджанадзе Г.М., Дачанидзе Н.Т., Карапетян М.С., Менабде К.О., Кошоридзе Н.И. ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА	84
Бибилури Е.И. ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЕ РАССЛАБЛЕНИЕ И СОКРАЩЕНИЕ СОСУДИСТЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ	89
Насиров М.Я., Шафиев И.А., Гасанов М.Д. РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕННОЙ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	92
Чумбуридзе Т.Б., Муртазашвили Т.Г., Кунчулия Л.Ш., Немсицверидзе Н.Г. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТА КАМЕЛИН В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС	96
Саникидзе Т.В., Рагиани Л.Р., Габуня Л.Ю., Торгладзе М.Л., Куридзе Н.Н. ЭСТРОГЕНЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ЭСТРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ	99
Эфендиев И.Н., Кобидзе Т.С. РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ХИМИЧЕСКИХ ОТРАВЛЕНИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ И ГРУЗИИ	102
Енукидзе М.Г., Мачавариани М.Г, Инцкирвели Н.А., Бежиташвили Н.Д., Саникидзе Т.В. ОСОБЕННОСТИ ОКСИГЕН/НИТРОГЕН ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК JURKAT	109

IN VITRO-EFFEKTE EINER NEUEN KLASSE STICKSTOFFMONOXID (NO) FREISETZENDER SUBSTANZEN AUF DIE GLATTE MUSKULATUR DES HUMANEN DETRUSORS

Kedia^{1,2} G.T., Neumayer³ E., Scheller⁴ F., Kuczyk¹ M.A. und Ückert¹ S.

¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Urologie & Uro-Onkologie und ⁴Abtl. Nuklearmedizin, Hannover, Deutschland; ²Nationales Zentrum für Urologie, Tbilisi, Georgien; ³Bundeswehr-Krankenhaus Berlin-Mitte, Abtl. Orthopädie & Unfallchirurgie, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Rationale. Neben der vom cholinergen System vermittelten Kontraktilität der Detrusormuskulatur sind auch andere endogene, nicht-adrenerge, nicht-cholinerge (NANC) Transmitter an der Kontrolle der normalen Speicher- und Entleerungsfunktion der Harnblase beteiligt. Während Prostaglandine (PG) zu den konstriktorischen Mediatoren der glatten Muskulatur des Detrusors zählen, gelten das aus neuronalen Quellen freigesetzte Stickstoffmonoxid (NO) und der Second Messenger cGMP als Antagonisten der kontraktilen Aktivität, welche die Relaxation der Harnblase während der Füllungsphase vermitteln. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte einer neuen Klasse von NO-Donatoren (NCX 2111 = nitrosyliertes Ibuprofen, HCT 1026 = Nitroflurbiprofen), die eine antiphlogistische Wirkung mit der Eigenschaft, in wässriger Lösung NO freizusetzen, kombinieren, auf die durch PGF_{2α} und elektrische Feldstimulation induzierte kontraktile Aktivität isolierter humaner Detrusormuskulatur und die Produktion des zyklischen Nukleotids cGMP zu charakterisieren.

Methoden. Mit der Organbad-Technik wurden die Effekte von HCT 1026 und NCX 2111 auf die durch PGF_{2α} oder transmurale elektrische Feldstimulation (EFS) induzierte kontraktile Aktivität isolierter Streifenpräparate humaner Detrusormuskulatur untersucht. Die Quantifizierung zyklischer Nukleotide nach zeit- und dosisabhängiger Inkubation mit den Testsubstanzen erfolgte mit radioimmunchemischen Methoden (RIA). In den Experimenten fanden der NO-Donor Natriumnitroprussid (NNP), der Adenylatzyklase-Aktivator Forskolin und die Muskarin-Rezeptorantagonisten Oxybutynin und Tolterodin als Referenzsubstanzen Verwendung.

Ergebnisse. Die durch PGF_{2α} induzierte tonische Kontraktion der Detrusormuskulatur wurde durch die Testsubstanzen dosisabhängig antagonisiert. Es ergab sich folgende Reihe der Substanzeffektivität: Forskolin > NNP > NCX 2111 > HCT 1026. Die neurogene, durch EFS vermittelte phasische kontraktile Aktivität der Streifenpräparate wurde in Gegenwart von Tolterodin und Oxybutynin blockiert, während NNP, Forskolin, HCT 1026 und NCX 2111 nur geringe hemmende

Effekte auf die Kontraktionsamplituden hatten. Die Stimulation der Produktion von cGMP durch HCT 1026 und NCX 2111, gemessen wurde eine Erhöhung um einen Faktor 2 - 12 über die Basiskonzentration, korrespondierte somit nicht mit einer effektiven Antagonisierung der prä- und postsynaptisch vermittelten Kontraktilität der glatten Muskulatur.

Schlußfolgerung. Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, daß das NO/cGMP-System nicht der dominierende Übertragungsweg im Mechanismus der Relaxation der Detrusormuskulatur während der Füllungs- und Speicherphase ist. Es ist anzunehmen, daß die klinische Verwendung von HCT 1026 und NCX 2111 in der Therapie der OAB keinen Vorteil gegenüber den in dieser Indikation etablierten Substanzen (Muskarin-Rezeptorantagonisten) bietet.

Einleitung. Die überaktive Harnblase (OAB = Overactive Bladder) ist ein Syndrom von großer sozialmedizinischer Bedeutung, das alle Altersgruppen betrifft. Die Prävalenz in Europa beträgt 17%, in den USA sind schätzungsweise 34 Millionen Erwachsene betroffen, etwa die Hälfte dieser Patienten berichtet über regelmäßige Inkontinenzereignisse [1,2]. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu, in der Altersgruppe der über 75jährigen beträgt sie 42% bei den Männern und 31% bei den Frauen. Die Pharmakotherapie ist heute eine der wichtigsten Optionen in der Behandlung der überaktiven Blase [3]. Obwohl sich die Muskarin-Antagonisten als effizient erwiesen haben, ist ihre Anwendung durch unerwünschte Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Akkommodationsstörungen oder, in einigen Fällen, zentralnervöse Funktionsstörungen limitiert. Andere Substanzen wie Ca²⁺-Antagonisten sind nur eingeschränkt wirksam [4]. Alternative Optionen der medikamentösen Therapie mit geringeren Nebenwirkungen bzw. besserer Wirksamkeit sind daher durchaus wünschenswert. Es ist heute bekannt, daß NO als Signalmolekül an der Kontrolle zahlreicher Funktionen im Urogenitaltrakt beteiligt ist: NO ist der wichtigste nicht-adrenerge, nicht cholinerge (NANC) -Transmitter im Mechanismus der Einleitung und Aufrechterhaltung der penilen Erektion, es ist ein Mediator der normalen Funktion der glatten Muskulatur der Urethra und des fibromuskulären Stromas in der Transitionalzone der Prostata [5,6,7]. Auch eine Funktion des gasförmigen Transmitters in

der Kontrolle der Aktivität der humanen Detrusormuskulatur in der Phase der Blasenfüllung wird postuliert.

Sowohl in der gesunden als auch in der pathologisch veränderten Harnblase ist das muskarinerge System die zentrale Komponente der Detrusorkontraktilität. Allerdings scheint unter pathologischen Bedingungen, z.B. im Fall einer infravesikalen Obstruktion, Zystitis oder Detrusorüberaktivität, sowie in der alternden Blase das NANC-System an physiologischer Bedeutung zu gewinnen. Es wird darüber spekuliert, daß Prostaglandine wesentliche Faktoren dieses NANC-Mechanismus sind [8,9]. Eine pharmakologische Beeinflussung des vesikalen Prostaglandinstoffwechsels durch die Gabe von NSAID (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs) oder anderer Substanzen mit antiphlogistischer Wirkung könnte daher eine effektive Strategie in der Therapie der OAB sein [10,11]. Die Kombination von antiphlogistischer Wirkung mit der physikochemischen Eigenschaft der NO-Freisetzung könnte durch den sich daraus ergebenden synergistischen Effekt das optimale pharmakologische Profil eines alternativen Medikaments für die Therapie des OAB-Syndroms repräsentieren.

Ziel der Arbeit. Nitroflurbiprofen (HCT 1026) und Nitroibuprofen (NCX 2111) repräsentieren eine neue Klasse von NO-Donatoren, welche aufgrund ihrer chemischen Struktur die Eigenschaft der NO-Freisetzung mit einer antiphlogistischen Wirkung kombinieren. Das Ziel dieser Arbeit war es, mit der Organbad-Technik die Wirkung von HCT 1026 und NCX 2111 auf die durch Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und transmurale elektrische Feldstimulation induzierte kontraktile Aktivität isolierter Streifenpräparate der humanen Detrusormuskulatur zu untersuchen. Eine weitere experimentelle Sequenz hatte die Effekte der Testsubstanzen auf die Produktion der zyklischen Nucleotide cGMP in Muskelstreifen des Detrusors zum Gegenstand. In der Studie wurde der NO-Donor Natriumnitroprussid (NNP) und die antimuskarinergen Substanzen Tolterodin und Oxybutynin als Referenzsubstanzen verwendet.

Material und Methoden. *Gewebeasservierung.* Makroskopisch normales Gewebe aus dem Bereich des Detrusordoms oder der lateralen Wände wurde während radikalchirurgischer Eingriffe (Zystoprostatavesikulektomien, pelvine Exenterationen) von insgesamt 14 männlichen und 3 weiblichen Patienten (Durchschnittsalter: 64 Jahre) entnommen. Miktionstörungen waren aus der Anamnese der Patienten nicht bekannt. Die Gewebeentnahmen erfolgten in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover. Das Gewebematerial wurde unmittelbar nach der Exzision in eine eiskalte organprotektive Lösung (CUSTODIOL®, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach, Deutschland) verbracht und verblieb dort bis zur Verwendung in den experimentellen Protokollen.

Organbad-Experimente I. Aus den Gewebeexzidaten präparierte quaderförmige Streifenpräparate (ca. 0,8 x 0,5 x 0,3 cm) wurden unter Standardbedingungen in den Messkammern einer Organbad-Anlage (IOA 5306, Föhr Medical Instruments GmbH, Seeheim, Deutschland) appliziert. Die Kammern, deren Volumen 10 ml betrug, waren mit einer modifizierten KREBS-RINGER-Lösung (Zusammensetzung: NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, NaHCO₃ 25,6 mM, NaH₂PO₄ 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, Glucose 22 mM, CaCl₂ 2,5 mM, 2 Na⁺ (Ca²⁺) EDTA 0,1 mM, auf pH 7,4 eingestellt) gefüllt, die auf 37°C temperiert war und kontinuierlich mit einem Gemisch aus 95% O₂ und 5% CO₂ (Carbogen) begast wurde. Nach dem Anlegen einer passiven Vorspannung von 10 mN (= 1 gr.) wurden die Gewebestreifen für 60 min ohne weitere mechanische Manipulation belassen. In einer initialen experimentellen Sequenz wurden zunächst die kontraktile Effekte des α_1 -Adrenozeptoragonisten Phenylephrin (PE), Muskarinrezeptor-Agonisten Carbachol sowie von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF_{2 α}) auf isolierte Streifenpräparate des Detrusors bei basaler Spannung getestet. Nach dem Ende der Äquilibrationsphase wurden diese Pharmaka in kumulativer Dosierung (Carbachol, PE: 1 nM-10 μ M; PGF_{2 α} : 1 nM - 1 μ M) in die Badkammern gegeben und die kontraktile Kraftentwicklung mit einem analog-digitalen Messdatenerfassungssystem (MacLab™, AD Instruments, Castle Hill, Australien) registriert. Um die tonuslösenden Wirkungen der Testsubstanzen auf die durch PGF_{2 α} induzierte tonische Kontraktion der Gewebestreifen zu untersuchen, wurden diese wie oben beschrieben in den Badkammern fixiert, vorgespannt und für 60 min äquilibriert, die kontraktile Aktivität der Streifenpräparate anschließend durch die Zugabe von 1 μ M PGF_{2 α} stimuliert. Nach dem Erreichen stabiler Tensionsplateaus wurden HCT 1026 und NCX 2111 sowie der Adenylatzyklase-Aktivator Forskolin und der Nitrovasodilator Natriumnitroprussid (NNP) in kumulativer Dosierung (1 nM - 10 μ M) in die Badkammern pipettiert. Isometrische Spannungsänderungen der Muskelstreifen wurden mit dem analog-digitalen Registrierungssystem in Echtzeit erfaßt. Streifenpräparate, die nach der Zugabe von 1 μ M PGF_{2 α} eine tonische kontraktile Kraftentwicklung von weniger als 5 mN (= 500 mg) erreichten, blieben von der weiteren Verwendung in den Experimenten ausgeschlossen.

Organbad-Experimente II. Für die Experimente mit isolierten Streifenpräparaten humaner Detrusormuskulatur, die einer elektrischen Feldstimulation (EFS) unterzogen wurden, fand eine horizontale Organbad-Anlage des Typs MAYFLOWER Tissue Bath System (Hugo Sachs Elektronik GmbH, March, Deutschland) Verwendung. Nach der Äquilibrationsphase von 60 min wurden folgende Stimulationsparameter gewählt: supramaximale Spannung, Frequenz: 15 Hz, Grundrhythmus: 66 millisek, Breite: 0,8 millisek, Seriadauer: 5 sec, Serienpause: 90 sec. Nach der Einstellung reproduzierbarer phasischer Kontraktionsamplituden wurden die Testsubstanzen in kumulativer Dosie-

zung (0,1 μ M, 1 μ M, 10 μ M) zugegeben und Änderungen der Amplitudenmaxima über die Zeit registriert. In den Versuchssequenzen wurden neben HCT 1026 und NCX 2111 die Muskarinrezeptor-Antagonisten Oxybutynin und Tolterodin verwendet.

Quantifizierung zyklischer Nukleotide. Zur Bestimmung stimulierender Effekte ausgewählter Testsubstanzen auf die intrazelluläre Produktion der zyklischen Nukleotide cAMP und cGMP wurden Gewebestreifen des Detrusormuskels analog zu den Organbad-Experimenten in Reaktionsgefäßen, die 1,5 ml KREBS-RINGER-Lösung enthielten, bei 37°C inkubiert und kontinuierlich mit Carbogen begast. Einer Äquilibrationsphase von 45 min - 60 min folgte die Zugabe von PGF_{2 α} (Endkonzentration: 1 μ M), anschließend die Exposition gegen Forskolin und NNP (0,01 μ M, 1 μ M und 100 μ M) sowie HCT 1026 und NCX 2111 (0,1 μ M, 1 μ M und 10 μ M) für jeweils 10 min. Als Kontrolle dienten Gewebestreifen nach Inkubation mit äquivalenten Volumina RINGER-Lösung oder 0,9% Saline. Nach dem Ende der Inkubationszeit wurden die Gewebestreifen in vorbereitete Reaktionsgefäße transferiert, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend pulverfein homogenisiert. Pro Substanz und Konzentration wurden jeweils 3 - 5 Streifenpräparate getestet. Die Extraktion zyklischer Nukleotide erfolgte durch Resuspendierung der Gewebehomogenate in 1 ml 80% Ethanol, Sonifizierung der Suspensionen für 5 min im Ultraschallbad und anschließender Zentrifugation. Die alkoholischen Überstände wurden abgezogen und gefriergetrocknet, das Lyophilisat zur nuklearchemischen Quantifizierung (RIA) von cAMP und cGMP verwendet.

Auswertung der In vitro-Experimente. Die kontraktile Effekte des α_1 -Adrenozeptoragonisten Phenylephrin (PE), Muskarinrezeptor-Agonisten Carbachol sowie von PGF_{2 α} wurden an isolierten Gewebestreifen bei basaler Spannung untersucht, die Resultate sind in absoluten Zahlen als Mittelwerte (MW) in mg Kraftentwicklung (\pm der Standardabweichung vom MW) angegeben.

Zur Kalkulation der tonuslösenden Wirkungen der Testsubstanzen auf die tonische Kontraktion des Gewebes wurde die durch 1 μ M PGF_{2 α} induzierte kontraktile Kraftentwicklung der einzelnen Streifenpräparate zunächst zu 100% gesetzt. Die Reversion der Kontraktion durch die kumulative Zugabe einer Testsubstanz ist in % Relaxation der maximalen Tension (Mittelwerte \pm Standardabweichung) angegeben. Für jede Dosis-Wirkungskurve wurden n = 6 - 8 isolierte Streifenpräparate des Detrusormuskels verwendet, die von mindestens zwei verschiedenen Organexzidaten stammten. Die relaxierenden Effekte der Testsubstanzen wurden um die unspezifische Relaxation solcher Streifenpräparate korrigiert, die nach Zugabe von PGF_{2 α} und der Einstellung des Tensionsplateaus keiner pharmakologisch aktiven Substanz exponiert worden waren.

Die Darstellung der Substanzeffekte auf die durch elektrische Feldstimulation induzierten phasischen Kontraktionen isolierter Detrusorstreifen erfolgte durch die Registrierung der absoluten Höhe der Amplituden über die Zeit nach kumulativer Zugabe der Testsubstanz. Dabei wurde die mittlere Höhe der Kontraktionsamplituden in Abwesenheit pharmakologisch aktiver Substanz als Basislinie (100%) definiert. Die Prüfung der Substanzeffekte auf relevante Abweichungen von der Null-Hypothese - als Vergleichsgröße diente die durch die niedrigste Konzentration einer Testsubstanz verursachte Relaxation der durch PGF_{2 α} induzierten Tension bzw. die durch EFS in Abwesenheit pharmakologisch aktiver Substanz registrierte mittlere Höhe des Maximums der Kontraktionsamplituden - erfolgte mit dem Gosset t-Test für ungepaarte Stichproben, ein p-Wert von < 0,05 wurde als statistisch signifikant akzeptiert. EC₅₀-Werte (=Substanzkonzentration, die eine 50%ige Reversion der initialen, durch 1 μ M PGF_{2 α} induzierten Tension bzw. eine 50%ige Inhibition der EFS-induzierten Kontraktionsamplituden verursacht) wurden, sofern dies möglich war, nach nicht-linearer Regression durch die Datenpunkte graphisch ermittelt.

Zur Bestimmung stimulierender Effekte von Forskolin, NNP, HCT 1026 und NCX 2111 auf die intrazelluläre Produktion der zyklischen Nukleotide cAMP oder cGMP wurden pro Substanz und Konzentration 3-5 Streifenpräparate inkubiert und mit den resuspendierten Lyophilisaten Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Ermittlung signifikanter cAMP/cGMP-Erhöhen gegen eine Negativkontrolle erfolgte ebenfalls mit dem t-Test für ungepaarte Stichproben.

Chemikalien

PGF_{2 α} war von Cayman Chemical Co. (Ann Arbor, USA), Dimethylsulfoxid (DMSO) von ACROS Organics N.V. (Geel, Belgien), Forskolin und TTX von Tocris Cookson Ltd. (Avonmouth, Bristol, UK). HCT 1026 und NCX 2111 wurden von NicOx S.A. (Sophia Antipolis, Frankreich), Oxybutynin und Tolterodin von der Pfizer-Pharmacia GmbH (Karlsruhe, Deutschland) zur Verfügung gestellt. Zur Quantifizierung zyklischer Nukleotide wurden Radioimmunoassays (RIA) der Fa. Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie mbH (IBL GmbH, Hamburg, Deutschland) verwendet. Alle anderen in den Experimenten verwendeten Laborchemikalien stammten, soweit dies im Text nicht anders bezeichnet ist, von der Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland), Sigma Chemie GmbH (Deisenhofen, Deutschland) oder Mallinckrodt-Baker B.V. (Deventer, Niederlande).

Stammlösungen der verwendeten Substanzen (10 mM) wurden entweder mit Ethanol (Oxybutynin, Tolterodin), DMSO (Forskolin, NCX 2111, HCT 1026) oder 0,9%iger NaCl-Lösung (PGF_{2 α} , NNP) hergestellt und mit isotoni-

scher NaCl-Lösung zum weiteren Gebrauch verdünnt. In den Organbad-Experimenten war die Konzentration der nichtwässrigen Lösungsmittel $\leq 1\%$.

Ergebnisse. Organbad-Experimente I, Ca. 30% der Muskelstreifen zeigten nach dem Anlegen einer passiven Vorspannung eine spontane mechanische Aktivität, die während der Äquilibrationsphase an Intensität verlor. Das Eicosanoid $\text{PGF}_{2\alpha}$ und der Muskarin-Agonist Carbachol induzierten reproduzierbare konzentrationsabhängige Kontraktionen der Streifenpräparate, während der alpha-Adrenorezeptoragonist Phenylephrin (PE) kaum eine kontraktile Wirkung zeigte.

Erste relevante konstriktorische Effekte des Eicosanoids wurden bereits nach Zugabe einer Substanzkonzentration von $0,01 \mu\text{M}$ ($= 10 \text{ nM}$) registriert, dieser Schwellenwert betrug für das Carbachol $0,1 \mu\text{M}$. Nach der Applikation von $0,1 \mu\text{M}$ $\text{PGF}_{2\alpha}$ erreichte die mittlere Kraftentwicklung der Gewebestreifen $5,42 \pm 2,38 \text{ mN}$ ($10 \text{ mN} = 1 \text{ gr.}$), eine vergleichbare mechanische Kraftentwicklung der Streifenpräparate wurde erst in Gegenwart von $1 \mu\text{M}$ Carbachol registriert ($7,63 \pm 4,46 \text{ mN}$). Nach Zugabe der maximalen Substanzkonzentration ($1 \mu\text{M}$) akkumulierte die durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ induzierte kontraktile Kraftentwicklung der glatten Muskulatur zu $9,54 \pm 1,11 \text{ mN}$, die Applikation von $10 \mu\text{M}$ Carbachol resultierte in einer mittleren Tensionsspannung von $9,14 \pm 2,1 \text{ mN}$. Im Gegensatz dazu wurde nach der kumulativen Zugabe von Phenylephrin (Endkonzentration = $10 \mu\text{M}$) lediglich eine marginale Kraftentwicklung von $0,36 \pm 0,4 \text{ mN}$ registriert. Die Ergebnisse zur Wirkung der konstriktorischen Testsubstanzen auf die isolierte Muskulatur des Detrusors sind in der Abbildung 1 dargestellt.

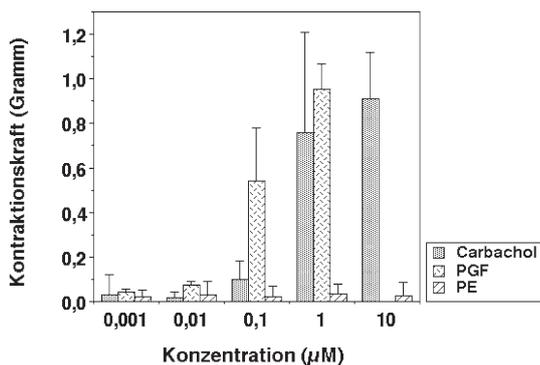


Abb. 1. Kontraktile Kraftentwicklung (in gr.) isolierter Streifenpräparate der humanen Detrusormuskulatur nach Gabe aufsteigender Konzentrationen des Muskarinagonisten Carbachol, des alpha-Adrenorezeptoragonisten Phenylephrin (PE) ($1 \text{ nM} - 10 \mu\text{M}$) und des Eicosanoids Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$) ($1 \text{ nM} - 1 \mu\text{M}$)

Die getesteten Substanzen führten zu einer dosisabhängigen Reversion der durch $1 \mu\text{M}$ $\text{PGF}_{2\alpha}$ induzierten tonischen Kontraktion der Detrusormuskulatur. Es ergab sich die

folgende Reihe der Substanzeffektivität: Forskolin ($R_{\text{max}} = 57\%$) $>$ NNP ($R_{\text{max}} = 32\%$) \geq NCX 2111 ($R_{\text{max}} = 27\%$) \geq HCT 1026 ($R_{\text{max}} = 24\%$). Lediglich die kumulative Zugabe des Adenylatzyklase-Aktivators Forskolin führte zu einer signifikanten Reversion der durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ induzierten Kontraktion der Streifenpräparate, aus der Dosis-Wirkungskurve des Diterpens konnte ein EC_{50} -Wert von $0,8 \mu\text{M}$ abgeleitet werden. Im Gegensatz dazu waren die Effekte des Nitrovasodilators NNP und der nitrosylierten Antiphlogistika NCX 2111 und HCT 1026 auf die Kontraktilität der Muskelstreifen lediglich gering, für keine dieser Substanzen konnte ein EC_{50} -Wert bestimmt werden. Die Ergebnisse der funktionellen Experimente an den mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ stimulierten Streifenpräparaten der Detrusormuskulatur sind in den Abbildungen 2A und 2B zusammengefasst.

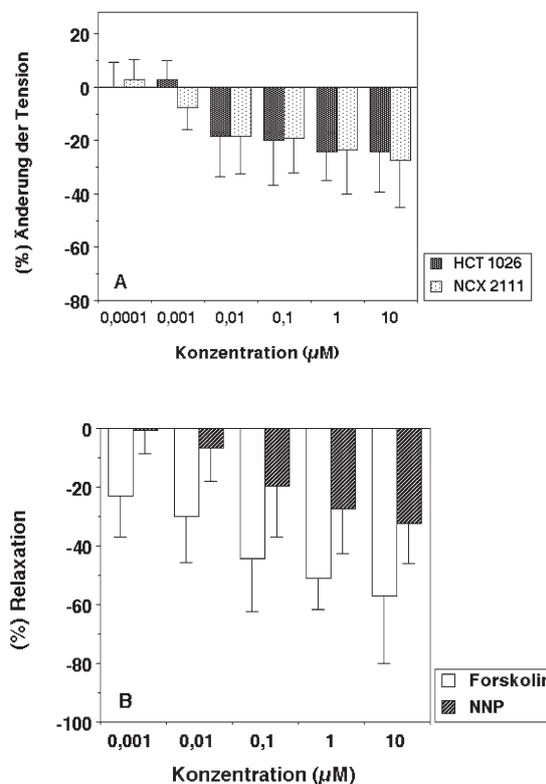


Abb. 2 (A und B). In vitro - Effekte der kumulativen Zugabe von HCT 1026 (Flurbiprofen-Nitroderivat), NCX 2111 (nitrosyliertes Ibuprofen) (A) sowie des Adenylatzyklase-Aktivators Forskolin und Nitrovasodilators Natriumnitroprussid (NNP) (B) ($1 \text{ nM} - 10 \mu\text{M}$) auf den durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($1 \mu\text{M}$) induzierten Tonus isolierter Streifenpräparate der humanen Detrusormuskulatur. Das Intervall von 0% - $+20\%$ auf der y-Achse entspricht einer Zunahme, das Intervall von 0% - -80% einer Reversion (Relaxation) der initialen Tension. Für jede Dosis-Wirkungskurve wurden $n = 6 - 8$ isolierte Gewebestreifen verwendet, die von zwei verschiedenen Individuen stammten

Organbad-Experimente II. Elektrische Feldstimulation erzeugte stabile, reproduzierbare phasische Kontraktionen der isolierten Streifenpräparate, diese phasische Aktivität

zeigte sich sensibel gegen den unspezifischen Na⁺-Kanalblocker Tetrodotoxin (TTX). In dieser Versuchssequenz führte lediglich die kumulative Zugabe der antimuskarineren Substanzen Oxybutynin (Dridase®) und Tolterodin (Detrusitol®) zu einer relevanten Inhibition der neurogenen Kontraktilität der Muskelstreifen, eine 50%ige Inhibition der kontraktiven Aktivität wurde in Gegenwart physiologischer Substanzkonzentrationen

(< 1 µM) registriert. Im Gegensatz dazu waren die Effekte von HCT 1026, NCX 2111, Forskolin und NNP marginal, die Inhibition der Amplitudenmaxima erreichte nach Zugabe einer Substanzkonzentration von 10 µM lediglich Werte, die in einem Intervall von 27% - 10% lagen. Die Resultate der Organbad-Studien an den elektrisch stimulierten Streifenpräparaten der Detrusormuskulatur sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

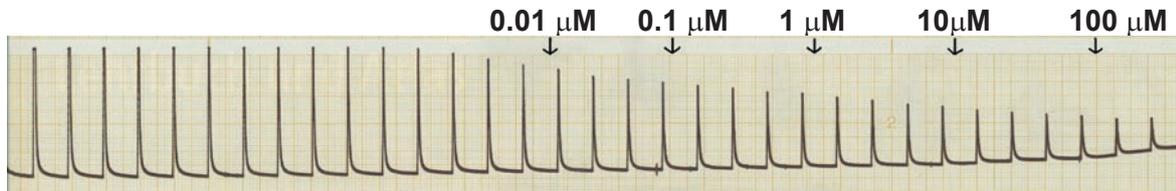


Abb. 3. Repräsentative Originalregistrierung eines Experimentes an isolierten Streifenpräparaten des Detrusors: Die Inhibition der durch EFS induzierten phasischen Kontraktionen isolierter Streifenpräparate humaner Detrusormuskulatur durch die kumulative Zugabe des Muskarin-Antagonisten Oxybutynin (Dridase®). Die Pfeile markieren die Zeitpunkte der Zugabe von Substanz

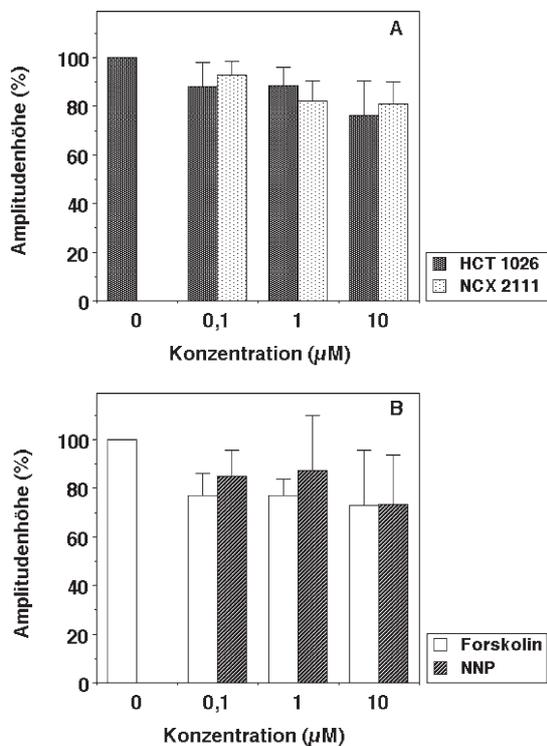


Abb. 4 (A und B). Inhibierende Effekte der nitrosylierten Antiphlogistika HCT 1026 (Nitroflurbiprofen) und NCX 2111 (nitrosyliertes Ibuprofen) (A) sowie des Adenylatzyklase-Aktivators Forskolin und des Nitrovasodilators Natriumnitroprussid (NNP) (0,1, 1,0 und 10 µM) auf die durch transmurale elektrische Feldstimulation (EFS) induzierte kontraktile phasische Aktivität isolierter Streifenpräparate der Detrusormuskulatur. 0 = relative Höhe der EFS-induzierten Kontraktionsamplitude (100%) in Abwesenheit pharmakologisch aktiver Substanz. Für jede Dosis-Wirkungskurve wurden n = 6 isolierte Gewebestreifen verwendet, die von zwei verschiedenen Individuen stammten

Quantifizierung zyklischer Nukleotide. Erwartungsgemäß führte die Exposition der Streifenpräparate gegen den Adenylatzyklase-Aktivator Forskolin zu einem linearen zeit- und dosisabhängigen Anstieg der Gewebekonzentration von cAMP. Diese lag nach einer Inkubation über ein Zeitintervall von 2 min, 5 min und 10 min mit 0,01 µM des Diterpens um einen Faktor 5, 7 und 5 über der mittleren Basiskonzentration (28,3±10,9 pmol cAMP/mg Protein), die Exposition der Detrusormuskulatur gegen 1 µM Forskolin führte zu einer Stimulation der cAMP-Produktion um einen Faktor von 7, 9 und 14 über die basale Konzentration. Die Zugabe von 100 µM Forskolin resultierte nach 2 min, 5 min und 10 min in einer Akkumulation von cAMP, die das 17-, 34- und 100-fache des Basiswertes betrug (Ergebnisse nicht dargestellt). Im Gegensatz dazu zeigten sich die Effekte von Forskolin auf die zelluläre cGMP-Produktion weder zeit- noch konzentrationsabhängig (Ergebnisse nicht dargestellt). Eine physiologische Konzentration (1 µM) des Nitrovasodilators Natriumnitroprussid verursachte einen linearen Anstieg der cGMP-Produktion, die Konzentration des Second Messengers betrug nach einer Inkubationszeit von 2 min, 5 min und 10 min das 8-, 6- und 51-fache der mittleren Basiskonzentration (0,34 ± 0,21 pmol cGMP/mg Protein), nach der Exposition gegen 100 µM NNP wurden cGMP-Erhöhungen um einen Faktor 93 (nach 2 min Inkubation), 143 (nach 5 min Inkubation) und 135 (nach 10 min Inkubation) registriert (Abb. 5A). Die cAMP-Produktion der Detrusormuskulatur wurde von NNP lediglich unspezifisch stimuliert, eine Abhängigkeit der cAMP-Akkumulation von der verwendeten Konzentration oder der Inkubationszeit wurde nicht festgestellt (Ergebnisse nicht dargestellt).

Während die Inkubation der Streifenpräparate des Detrusormuskels mit NCX 2111 die cGMP-Produktion um einen Faktor 2 (0,1 µM NCX 2111) bis 4 (1 µM NCX 2111) über die Werte der Kontrollen erhöhte, verursachte HCT

1026 erst in einer Konzentration von 10 μM einen deutlichen Anstieg der Gewebekonzentration von cGMP, der gemessene Wert lag um einen Faktor 12 über der mittleren Basiskonzentration (Abb. 5B).

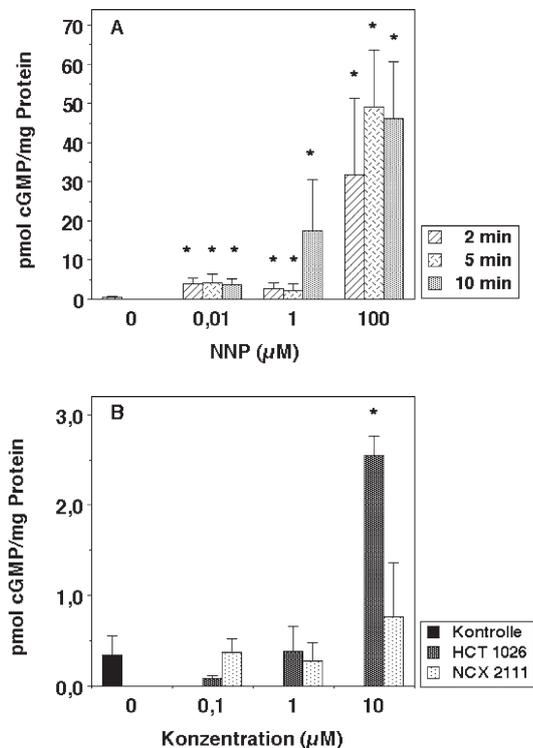


Abb. 5 (A und B). Effekte von NNP (0.1 μM , 1 μM und 10 μM) (A), HCT 1026 und NCX 2111 (B) (0.1 μM , 1 μM und 10 μM) auf die Akkumulation des zyklischen Nucleosidmonophosphats cGMP in isolierten Streifenpräparaten der Detrusormuskulatur. Jede Substanzkonzentration wurde an $n = 3 - 5$ Gewebestreifen getestet. 0 = Kontrolle, Produktion zyklischer Nucleotide in Abwesenheit pharmakologisch aktiver Substanz. Asterikse markieren Substanzeffekte, die signifikant unterschiedlich von der Kontrolle sind

Diskussion. Ein dynamisches Gleichgewicht zwischen kontraktilem und relaxierendem Faktoren ist die Voraussetzung für die Aufrechterhaltung der normalen Urinspeicher- und Entleerungsfunktion der Harnblase. Der muskarinerge Transmitter Acetylcholin vermittelt die Kontraktilität der humanen Detrusormuskulatur, jedoch können auch endogene NANC-Mediatoren die kontraktile Aktivität der Harnblase stimulieren. Es ist bekannt, daß Prostaglandine (PG) in der pathologisch veränderten Harnblase Mediatoren der Kontraktilität der glatten Muskelzellen sind. Diese durch PG stimulierte Kontraktilität wird nicht vom sympathischen oder parasympathischen System vermittelt, die tonischen Effekte sind daher unempfindlich gegen Tetrodotoxin und adrenerge oder cholinerge Antagonisten [12,13]. Stickstoffmonoxid (NO) ist als wichtiger NANC-Neurotransmitter im menschlichen Urogenitaltrakt beschrieben, inzwischen gibt es zahlreiche Hinweise darauf,

daß NO auch an der Relaxation der Detrusormuskulatur während der Füllungsphase beteiligt ist. Diese Funktion wird wahrscheinlich durch eine NO-induzierte Erhöhung des intrazellulären cGMP-Spiegels vermittelt. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, die Effekte von HCT 1026 und NCX 2111, welche die Eigenschaften eines NO-Donors und Antiphlogistikums kombinieren, auf die durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ oder elektrische Feldstimulation induzierte Kontraktilität isolierter Streifenpräparate der glatten Muskulatur des Detrusors zu untersuchen.

Die verfügbaren Daten zur Wirkung von NSAID auf die glatte Muskulatur des Detrusors verschiedener Spezies sind im Hinblick auf die Effektivität dieser Substanzgruppe wenig einheitlich. Anderson et al. (1980) zeigten, daß Indomethacin keine inhibitorischen Effekte auf die durch Gabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 und Carbachol induzierte kontraktile Aktivität der Muskulatur des Detrusors des Kaninchens hatte [9]. Im Gegensatz dazu beobachteten Bultitude et al. (1976) nach der Präexposition von Streifenpräparaten der Detrusormuskulatur gegen Indomethacin eine Inhibition der kontraktile Wirkung von Prostaglandinen auf das isolierte Gewebe [12]. Der Effekt eines NSAID auf die spontane kontraktile Aktivität setzt eine kontinuierliche basale Produktion von Prostaglandin im Gewebe voraus, was für die Detrusormuskulatur auch belegt ist [13,14]. Moon et al. (2002) zeigten eine Reversion der muskarinergen Tension isolierter Streifenpräparate des humanen Detrusors als Reaktion auf die Gabe von Ibuprofen und beobachteten eine leichte Amplifizierung der durch den Nitrovasodilator NNP induzierten Relaxationen der Muskelstreifen nach Präinkubation mit dem Antiphlogistikum [15]. Unsere Organbad-Experimente zeigen, daß weder die durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ induzierte tonische Kontraktion noch die phasische kontraktile Aktivität der isolierten Streifenpräparate, die als Reaktion des Gewebes auf die EFS beobachtet wurde, durch physiologische Konzentrationen von NCX 2111 oder HCT 1026 relevant inhibiert wurden. In der Literatur finden sich keine Arbeiten zur Wirkung nitrosylierter NSAID auf isolierte glatte Muskulatur des Detrusors. Nur wenig umfangreicher ist das Schrifttum, welches die In vivo - Effekte von HCT 1026 auf die Funktionalität des unteren Harntrakts beschreibt: Burgaud et al (1999) untersuchten an weiblichen Ratten die Wirkung von HCT 1026 und Flurbiprofen auf die Blasenkapazität der Tiere und registrierten eine Zunahme der Volumenkapazität des Detrusors nach der Gabe der NSAID [16]. Die Effekte von Ibuprofen, der Gerüstsubstanz des NCX 2111, auf die glatte Muskulatur des Detrusors wurde lediglich in wenigen In vitro - und In vivo Modellen untersucht. Ibuprofen antagonisierte die durch Carbachol induzierte tonische Kontraktion isolierter Streifenpräparate der humanen Harnblase und amplifizierte die tonuslösende Wirkung des NO-Donors NNP auf das Gewebe. Eine statistische Signifikanz der Wirkung von Ibuprofen konnte jedoch nicht festgestellt werden [17]. Im Tiermodell verringerte die intravesikale Applikation

von Ibuprofen die kontraktile Reaktion des Kaninchen-Detrusors auf den β -Adrenozeptoragonisten Isoproterenol [17]. Burgaud et al (2002) postulierten, daß Inhibitoren der Prostaglandin-Synthese ihre Effekte auf die Blasenkapazität in erster Linie durch eine Wirkung auf afferente Nervenfasern oder die Modulation der Aktivität des Miktionszentrums ausüben, eine direkte Beeinflussung der Detrusormuskulatur als Mechanismus der physiologischen Wirkung von NSAID also wenig wahrscheinlich ist [18]. Diese Hypothese wird durch den Nachweis von Prostanoid-Rezeptoren auf afferenten C-Fasern ebenso unterstützt wie durch die Beobachtung, daß die Eigenschaft von Prostaglandinen, in vivo Blasenkontraktionen zu verursachen, durch die systemische Gabe von Capsaicin, einer neurotoxischen Substanz, die selektiv C-Fasern blockiert, neutralisiert werden kann [19,20]. Derartige Mechanismen, welche die Aktivierung zentraler und/oder afferenter Strukturen voraussetzen, könnten eine Erklärung für die geringe In vitro - Wirksamkeit von HCT 1026 und NCX 2111 sein.

Neben der Inhibition der zellulären Synthese von Prostaglandin gilt die Freisetzung von NO als weiterer zentraler Mechanismus der pharmakologischen Wirkung der NO-NSAID. Zahlreiche In vitro - Studien zeigten lediglich marginale inhibitorische Effekte von NNP auf die durch muskarinerge Agonisten oder EFS stimulierte kontraktile Aktivität der Detrusormuskulatur. An isolierten Streifenpräparaten der Rattenblase führte NNP weder zu einer relevanten Reversion der durch Carbachol oder Acetylcholin eingeleiteten tonischen Kontraktion noch zu einer Inhibition der durch EFS induzierten kontraktilen Kraftentwicklung der Muskulatur [21-24]. Truss et al (1996) registrierten in Experimenten an Streifenpräparaten des humanen Detrusors ebenfalls nur eine geringe Reversion der muskarinergen Tension des Gewebes durch NNP, nach Zugabe von 100 μ M des NO-Donors reduzierte sich die tonische Kontraktion lediglich um etwa 10% [25]. Auch in vivo hatte die intravesikale Instillation von NNP bei Probanden mit idiopathischer Detrusorüberaktivität keinen relevanten klinisch-therapeutischen Effekt [26]. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer klinischen Studie von Müntener et al (2006), die den urodynamisch nachweisbaren inhibitorischen Einfluß von NO auf den Blasenauflaßwiderstand gesunder Männer beschreibt [27].

Unsere Organbad-Studien zeigen, daß die Nitrosylierung von Flurbiprofen und Ibuprofen, den chemischen Grundstrukturen von HCT 1026 und NCX 2111, nicht zu einer Amplifizierung der In vitro - Effektivität der NSAID führte. Neben dem Aspekt der chemischen Instabilität könnten weitere Faktoren die Ursache für die geringe physiologische Wirksamkeit der Substanzen sein. In Erwägung zu ziehen ist eine von Santini et al. (1996) beschriebene, über die Zeit extrem langsame Freisetzung von NO aus nitrosylierten NSAID ebenso wie eine unvollständige Metabolisierung der Verbindungen im Zielgewebe [28,29]. Da die Nitrodomänen des NCX 2111 und HCT 1026 über Esterbindungen

an die entsprechenden NSAID-Gerüstsubstanzen gebunden sind, setzt die enzymatische Freisetzung von NO die Aktivität von Esterasen voraus. Das Blutplasma ist als eine Fraktion mit hoher Esterase-Aktivität beschrieben, es scheint daher plausibel, daß sich vor allem dort die Freisetzung von NO aus NO-NSAID ereignet [30]. Eine geringe Esterase-Aktivität in den isolierten Gewebesegumenten der Detrusormuskulatur könnte die lokale NO-Produktion und damit die In vitro - Effektivität erheblich limitieren. Die den nitrosylierten NSAID NCX 2111 und HCT 1026 überlegene In vitro - Effektivität des Forskolin unterstützt die Hypothese einer Dominanz der cAMP-abhängigen Signaltransduktion und ihrer Schlüsselenzyme gegenüber der NO/cGMP - Kaskade in der Kontrolle der Detrusormuskulatur.

Erwartungsgemäß führte der Nitrovasodilator NNP zu einem vielfachen Anstieg der Gewebekonzentration des cGMP in der glatten Muskulatur des Detrusors, auch die Inkubation der Streifenpräparate mit den NO-NSAIDs NCX 2111 und HCT 1026 resultierte in einer Stimulation der zellulären Produktion des Second Messenger, diese Beobachtungen korrelierten jedoch lediglich mit einer mäßigen Reversion der durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ oder EFS induzierten Kontraktionsaktivität des isolierten Gewebes in Gegenwart der Testsubstanzen. Die Effekte von Wirksubstanzen, welche die NO/cGMP Signaltransduktion amplifizieren, auf den Umsatz zyklischer Nukleotide in der glatten Muskulatur des Detrusors des Menschen und verschiedener Tierespezies waren bereits Gegenstand experimenteller Studien. Truss et al. (1996) und Seemann et al. (1999) registrierten nach der Inkubation isolierter Segmente humaner Detrusormuskulatur eine Zunahme der Produktion von cGMP, deren Maximum um einen Faktor 3 über den Basiswerten lag. Der Anstieg der Konzentration des zyklischen Nukleosidmonophosphats korrespondierte lediglich mit einer mäßigen relaxierenden Wirkung des NO-Donors [25,31]. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen der durch NNP und den NO-NSAIDs verursachten Akkumulation von cGMP in der glatten Muskulatur des Detrusors und der geringen Inhibition der durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ oder EFS stimulierten kontraktilen Kraftentwicklung des Gewebes könnte eine Limitierung der durch die Substanzen induzierten Augmentation der Produktion des Second Messenger auf bestimmte intrazelluläre Kompartimente sein. Eine solche lokale Erhöhung der Konzentration von cGMP könnte dann keine oder nur eine geringe Veränderung der zyttoplasmatischen Konzentration freien Ca^{2+} und somit eine mäßige Antagonisierung der pharmakologisch oder elektromechanisch vermittelten Kontraktilität der glatten Muskelzelle zur Folge haben [32,33]. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß die Ergebnisse der Organbad-Studien und Experimente zum Umsatz von cGMP die Tatsache reflektieren, daß die NO-abhängige Signaltransduktion nicht dominierend in der Kontrolle der Detrusormuskulatur ist. Die Hypothese, daß die glatten Muskelzellen nicht der primäre Effektor von NO sind, wird durch die Resultate

immunohistochemischer Untersuchungen unterstützt: Nach der Inkubation von Dünnschnitten des Detrusors mit NNP konnte cGMP, das erste Produkt der Transduktionskaskade, immunzytochemisch nicht in den Myozyten, wohl aber in interstitiellen Zellen nachgewiesen werden, die sich zwischen den Muskelschichten lokalisiert fanden. Auch die Zellen des Blasenepithels (Urothel), die glatte Muskulatur zahlreicher den Detrusor perfundierender Arteriolen sowie varikose Nervenendigungen zeigten Immunoreaktivität gegen cGMP [34]. Diese Beobachtungen lassen auf eine Beteiligung der nitrinergen Signalübertragung an der Aufrechterhaltung des lokalen Blutflusses, der osmotischen und/oder sensorischen Funktionen des Urothels und der Kontrolle allgemeiner afferenter Mechanismen während der Phase der Blasenfüllung bis zum Beginn der Miktion schließen.

LITERATUR

1. Milsom I., Abrams P., Cardozo L., et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001; 87: 760-766.
2. Hu T.W., Wagner T.H., Bentkover J.D., et al. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. *UROLOGY* 2004; 63: 461-465.
3. Andersson K.E. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 46-53.
4. Ouslander J.G. Management of overactive bladder. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 786-799.
5. Bloch W., Klotz T., Loch C., et al. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate* 1997; 33: 1-8.
6. Andersson K.E. Neurotransmission and drug effects in urethral smooth muscle. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2001; 207 (Suppl.): 26-34.
7. Ho M.H., Bhatia N.N., Khorram O. Physiologic role of nitric oxide and nitric oxide synthase in female lower urinary tract. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004; 16: 423-429.
8. Azadzi K.M., Shinde V.M., Tarcan T., et al. Increased leukotriene and prostaglandin release, and overactivity in the chronically ischemic bladder. *J. Urol.* 2003; 169: 1885-1891.
7. Schröder A., Newgreen D., Andersson K.E. Detrusor responses to prostaglandin E2 and bladder outlet obstruction in wild-type and EP1 receptor knockout mice. *J. Urol.* 2004; 172: 1166-1170.
8. Anderson G.F., Kohn K.I. Interactions of calcium, prostaglandins and indomethacin on the smooth muscle of the bladder. *Pharmacology* 1978; 16: 306-313.
9. Andersson K.E., Husted S., Sjorgen C., et al. Contribution of prostaglandins to the adenosine triphosphate-induced contraction of rabbit urinary bladder. *Br. J. Pharmacol.* 1980; 70, 443-452.
10. Khanna O.P., Barbieri E.J., McMichael R. Effects of prostaglandins on vesico-urethral smooth muscle of rabbit. Therapeutic implications. *UROLOGY* 1978; 12: 674-681.
11. Gotoh M., Hassouna M., Elhilali M.M., et al. The mode of action of prostaglandin E2, F2 alpha and prostacyclin on vesico-urethral smooth muscle. *J. Urol.* 1986; 135: 431-437.
12. Bultitude M.I., Hills N.H., Shuttleworth K.E. Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis inhibitors on detrusor muscle in vitro and in vivo. *Br. J. Urol.* 1976; 48: 631-637.
13. Abrams P.H., Sykes J.A., Rose A.J., et al. The synthesis and release of prostaglandins by human urinary bladder muscle in vitro. *Invest. Urol.* 1979; 16: 346-348.
14. Jeremy J.Y., Mikhailidis D.P., Dandona P. The rat urinary bladder produces prostacyclin as well as other prostaglandins. *Prostaglandins Leukot. Med.* 1984; 16: 235-248.
15. Moon A. Influence of nitric oxide signalling pathways on pre-contracted human detrusor smooth muscle in vitro. *BJU Int.* 2002; 89: 942-949.
16. Burgaud J.L. HCT-1026: Treatment of septic shock, treatment of urinary incontinence, treatment of osteoporosis, nitric oxide donor: flurbiprofen nitroxybutyl ester. *Drugs of the Future* 1999; 24: 858-861.
17. Bolle P., Tucci P. Response to isoproterenol of rabbit detrusor strips following exposure to NSAIDs. *Pharmacol. Res.* 1998; 37: 395-401.
18. Burgaud J.L. Riffaud J.P., Del Soldato P. Nitric-oxide releasing molecules: a new class of drugs with several major indications. *Curr. Pharm. Des.* 2002;8: 201-213.
19. Maggi C.A., Santicoli F., Meli A. Evidence for the involvement of a capsaicin-sensitive innervation in the afferent branch of micturition reflex in rats. *Acta Physiol. Hung.* 1987; 69: 425-435.
20. Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol. Rev.* 1999; 79: 1193-1226.
21. Persson K., Igawa Y., Mattiasson A., et al. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 107: 178-184.
22. Satake N., Zhou Q., Shibata S. Inhibitory effect of sodium nitroprusside on the relaxing action of isoproterenol in isolated rat urinary bladder. *Gen. Pharmacol.* 1994; 25: 739-745.
23. Qiu Y., Kraft P., Craig E.C., et al. Identification and functional study of phosphodiesterases in rat urinary bladder. *Urol. Res.* 2001; 29: 388-392.
24. Resim S., Buyuknacar H.S., Gocmen C., et al. A possible effect of sulphhydryl reagents on the contractile activity of the rat detrusor muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 442: 295-299.
25. Truss M.C., Ückert S., Stief C.G., et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. II. Effect of various PDE inhibitors on smooth muscle tone and cyclic nucleotide levels in vitro. *Urol. Res.* 1996; 24: 129-134.
26. Tarhan F., Erbay E., Eryildirim B., et al. The effect of intravesical sodium nitroprusside on idiopathic detrusor overactivity. *Urol. Res.* 2004; 32: 200-2003.
27. Müntener M., Schurch B., Wefer B., et al. Systemic nitric oxide augmentation leads to a rapid decrease of the bladder outlet resistance in healthy men. *Eur. Urol.* 2006; 50: 112-117.

28. Santini G., Sciulli M.G., Panara M.R., et al. Effects of flurbiprofen and flurbinitroxybutylester on prostaglandin endoperoxide synthases. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 316: 65-72.
29. Keeble J.E., Moore P.K. Pharmacology and potential therapeutic applications of nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory and related nitric oxide-donating drugs. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 137: 295-310.
30. Cirino G., Cicala C., Mancuso F., et al. Flurbinitroxybutylester: a novel anti-inflammatory drug has enhanced anti-thrombotic activity. *Thromb. Res.* 1995; 79: 73-81.
31. Ückert S., Seemann C., Stief C.G., et al. Funktionelle in vitro-Effekte cAMP/cGMP-modulierender Pharmaka an humaner Detrusormuskel. *J. Urol. Urogynäkol.* 2002; 1: 7-14.
32. Katsuki S., Arnold W.P., Murad F. Effects of sodium nitroprusside, nitroglycerin, and sodium azide on levels of cyclic nucleotides and mechanical activity of various tissues. *J. Cyclic Nucleotide Res.* 1977; 3: 239-247.
33. Hayes J.S., Brunton L.L. Functional compartments in cyclic nucleotide action. *J. Cyclic Nucleotide Res.* 1982; 8: 1-16.
34. Smet P.J., Jonavicius J., Marshall V.R., et al. Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience* 1996; 71: 337-348.

SUMMARY

IN VITRO EFFECTS OF A NOVEL CLASS OF NITRIC OXIDE DONATING COMPOUNDS ON ISOLATED HUMAN URINARY BLADDER

Kedia^{1,2} G.T., Neumayer³ E., Scheller⁴ F., Kuczyk¹ M.A. and Ückert¹ S.

¹Hannover Medical School, Depts. of Urology and Uro-Oncology and ⁴Nuclear Medicine, Hannover, Germany; ²National Institute of Urology, Tbilisi, Georgia; ³German Armed Forces Military Hospital Berlin-Centre, Dept. of Trauma and Orthopedics, Berlin, Germany

Nitric oxide (NO) has been identified an important neurotransmitter involved in the control of the human urinary tract. It has been suggested that NO is one of the factors keeping the bladder relaxed during the filling phase. This function might be mediated by the NO-induced elevation of intracellular cyclic GMP. Prostaglandins (PG) are known to exert contractile effects on the bladder smooth musculature, especially in pathological conditions.

The aim of the present study was to examine the effects of a new class of NO donor drugs, combining both anti-phlogistic and NO-donating activity (NCX 2111 and HCT 1026), on the contraction induced by PG or electrical field stimulation (EFS) of isolated human detrusor. Effects were compared to those of sodium nitroprusside (SNP), forskolin, tolterodine, and oxybutynin.

Using the organ bath technique, drug effects on the contraction induced by PG ($F_{2\alpha}$) or EFS of isolated human detrusor smooth muscle were investigated. Detrusor strips were also exposed to increasing concentrations of the compounds (0.1 μ M - 10 μ M) and the accumulation of cyclic GMP and cyclic AMP was determined by means of radioimmunoassays.

The tension induced by PG was dose-dependently reversed by the drugs. The rank order of efficacy was: forskolin > SNP > NCX 2111 > HCT 1026. R_{max} values ranged from 57% (forskolin) to 24% (HCT 1026). Compounds also dose-dependently reduced the amplitudes of contraction induced by EFS (tolterodine > oxybutynin > NNP = forskolin > HCT 1026 > 2111). The effects of forskolin, HCT 1026, NCX 2111 and SNP were paralleled by an increase in cyclic AMP or cyclic GMP.

Our results provide evidence that the NO-cGMP pathway is not of utmost significance in the control of human detrusor smooth muscle. In vitro, the combination of NO-donating with anti-phlogistic activity does not seem to be of functional advantage with regard to the facilitation of detrusor relaxation.

Key words: nitric oxide - donor drugs, NCX 2111, HCT 1026, NO-cGMP pathway, cyclic GMP, cyclic AMP, prostaglandins, detrusor smooth muscle.

РЕЗЮМЕ

IN VITRO ЭФФЕКТЫ НОВОГО КЛАССА НО-ДОНОРОВ НА ИЗОЛИРОВАННУЮ ГЛАДКОМЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ЧЕЛОВЕКА

Кедия^{1,2} Г.Т., Ноймайэр³ Э., Шеллер⁴ Ф., Кучик¹ М.А. и Юкерт¹ Ш.

¹Медицинский институт Ганновера, отделение урологии и уро-онкологии, ⁴отделение нуклеарной медицины, Ганновер, Германия; ²Национальный центр урологии, им. А.Р. Цулукидзе, Тбилиси, Грузия; ³Военный госпиталь Берлин-Центр, отделение ортопедии и травматологии, Берлин, Германия

Наряду с парасимпатической нервной системой предполагается участие нейроэндокринных сигналов неадренергической и нехолинергической систем в контроле функции мочевого пузыря во время ее наполнения и опорожнения. Так, простагландины, особенно при патологических условиях, относятся к сокращающим медиаторам гладкой мускулатуры детрузора, в то время как монооксид азота (NO) и циклический гуанозинмонофосфат (сGMP) считаются ингибиторами сокращения мышечных волокон, т.е. способствуют

расслаблению мочевого пузыря во время его наполнения. Целью данных экспериментов *in vitro* явилось определение эффектов нового класса NO-доноров (NCX 2111 = нитрозилированный ибупрофен, НСТ 1026 = нитрофлурбипрофен), которые комбинируют противовоспалительные действия с выделением NO на сокращения изолированной мышечной ткани мочевого пузыря человека, стимулированной простагландином $\text{PGE}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$) и электрическими импульсами (EFS, electrical field stimulation), а также на концентрацию циклических нуклеотидов (сGMP, аденозинмонофосфат - сAMP).

Используя стандартное оборудование для изометрических исследований, были изучены эффекты НСТ 1026 и NCX 2111 на сокращения вызванных простагландином $\text{PGE}_{2\alpha}$ или трансмуральной электрической стимуляцией изолированных сегментов мускулатуры детрузора человека. Уровень циклических нуклеотидов в зависимости от времени инкубации и концентрации исследованных веществ был определен радиоиммунометрическим методом. Для сравнения в экспериментах были использованы NO-донор нитропруссид натрия (NNP), стимулятор аденилат циклазы – форсколин и ингибиторы холинергических рецепторов оксибутинин и толтеродин.

Тоническое сокращение изолированных мышечных сегментов детрузора, индуцированное $\text{PGE}_{2\alpha}$ было

антагонизировано исследованными веществами, при этом выраженность эффекта зависела от концентрации ингибитора. В зависимости от выраженности дилатирующего эффекта ингибиторов сокращения детрузора были распределены в следующем порядке: форсколин > NNP > NCX 2111 > НСТ 1026. В то время, как толтеродин и оксибутинин блокировали EFS-опосредованную фазовую сократительную активность сегментов гладких мышц детрузора, NNP, форсколин, НСТ 1026 и NCX 2111 оказывали незначительный эффект на амплитуду сокращения гладкомышечных волокон. Стимуляция выделения сGMP в 2-12 раз по сравнению с исходной концентрацией, вызванной действием НСТ 1026 и NCX 2111, не привела к эффективному антагонизированию пре- и постсинаптически опосредованного сокращения гладкой мускулатуры детрузора.

Результаты этих исследований подтвердили гипотезу, что система монооксид азота – циклический гуанозинмонофосфат не является значимым внутриклеточным сигналом в регуляции расслабления детрузора, т.е. во время наполнения мочевого пузыря. Можно предположить, что клиническое использование нитрозилированного ибупрофена и нитрофлурбипрофена, комбинирующих противовоспалительное действие с выделением монооксида азота, при лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря не имеет никакого преимущества по сравнению с ингибиторами холинергических рецепторов.

PROPHYLAXIS OF EXTRAHEPATIC BILE DUCT INJURIES DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Rustamov G., Pashayev K., Tagiyev S., Rustamov E.

The Central Hospital of Caspian Shipping Company, Baku

Extrahepatic bile duct injuries are the main serious complications of laparoscopic cholecystectomy. During open cholecystectomy era extrahepatic bile duct injuries happened with the frequency of 0.125-0.25% [7,8]. Technology's adoption period of laparoscopic cholecystectomy was associated with complications, including an increased incidence of major bile duct injuries more than 2.2%. World's most leading surgeons did their best to improve the technique of laparoscopic cholecystectomy. The criteria for preoperative selection of patients have been prepared, direc-

tions for conversion to open surgery have been complicated, and teaching methods have been prepared [1]. As a result, bile duct injuries rate decreased and modern investigations indicate that the rate of common bile duct injuries is about 0.5% now [3].

The results of medical treatment of bile duct injuries can not be considered as satisfactory ones. Fulfillment of operations for resection and transplantation is also required for bringing back the patient to active life [5]. Lethality rate

reaches 7.2% during late complicated injury treatment. Mean treatment period is 77.8 per month [2]. From this point of view prophylaxis for extrahepatic bile duct injuries is very important.

Nowadays, according to the ideas of some authors, complications of laparoscopic cholecystectomy is connected not only with the surgeon's practice, but also with the characteristic features of their techniques: two-dimensional function of description, limitations in perspective, a surgeon's being deprived of the opportunity of active tissue palpation and performing dissection with one hand.

Some factors, like strengthening skills in the frame of existing technique, patients preoperative selection are not enough for improving the results. For this purpose operative techniques should be improved [9].

The aim of the research is to investigate the causes of extrahepatic bile duct injuries and to work out preventive measures in this field.

Material and methods. Beginning from October 1994 till January 2006, 3127 cholecystectomies were performed in the minimal invasive surgical department of the Central Hospital of Caspian Shipping Company.

Table 1. Characteristics of patients underwent cholecystectomy

Sex	Acute cholecystitis	Chronic cholecystitis	Total
female	918	1754	2672
male	254	201	455
Total	1172	1955	3127

All surgical operations began laparoscopically. Operations were performed with the use of miorelaxants under the endotracheal narcosis.

The patient was laid supine. The surgeon stood on the left side of the patient, the camera operator between the patient's feet, the assistant on the right side of the patient.

Operations were performed from 5 ports. It is necessary to emphasize that during laparoscopic cholecystectomy, performed from five ports, traction of the gallbladder fundus and the Hartmann's pouch is performed by the assistant. The surgeon dissects tissues bimanually with the activated dissector in his right hand and with the scissors in his left hand. We consider that, such technique in laparoscopic cholecystectomy has got some superiority. Bimanual technique, to some extent, compensates some defects of two-dimensional view. It is too easy to define the distance while working bimanually. The surgeon's opportunity to palpate the tissues bimanually increases much more, even if the palpation is made by the instruments.

The results of surgical operations have been retrospectively analyzed, in order to achieve the main goal of research. These results have been compared with the exponents shown in the literature list.

Results and their discussion. The conversion to open cholecystectomy was performed in 207 patients, because of different purposes, and it contains 6.62% out of whole number (1.53% patients with chronic process, 15.15 patients with acute process).

In 203 cases (98.07%) the conversion to open surgery carried a preventive aim, in 4 cases (1.93%) the conversion was performed to control intraoperative complications. 164 patients who were performed the conversion, were operated on in more than 72 hours after an gallbladder attack. In this group of patients the conversion rate was the highest one - 16%. The mean time of the conversion, performed for a preventive purpose was 20 minutes. In 2920 patients laparoscopic cholecystectomy procedure was carried out very successfully.

Table 2. Characteristics of patients underwent laparoscopic cholecystectomy

Sex	Acute cholecystitis	Chronic cholecystitis	Total
female	798 (27,35%)	1732 (59,3%)	2530 (86,6%)
male	197 (6,75%)	193 (6,6%)	390 (13,4%)
Total	995 (34,1%)	1925 (65,9%)	2920 (100%)

The mean operation time was 40.7±17.3 minutes (16-180 minutes). The mean operation time was 51.1±20.5 minutes (20-180 minutes) for the patients with acute process and 35.4±12.1 minutes (16-280 minutes).

The conditions and the mechanism of injury were very similar in the patients with transection CBD and these ones were analyzed together. Patients consulted a doctor in three days time after the gallbladder attack when infiltrative in-

flammation of the gallbladder developed. There was tissue hemorrhage even after a slight contact. Creating adequate traction of gallbladder fundus was too difficult and this was one of the causes of inadequate exposition of Calot's triangle. As a result of the gallbladder wall's infiltration it was punched during the traction. Bile, pus and blood which spread to the operation field, hardened its visualization. Frequent changing of instruments and cleaning the operation field led to the increasing of the operation time. A large

stone impacted in the gallbladder neck led to cystic duct shortening, getting close to common bile duct and to the thickening of the wall as a result of an infiltrative inflammation. It was impossible to move the stone. Identification of the gallbladder-cystic duct junction was extremely difficult,

because the cystic duct was too widened and foreshortened as a result of edema and acute inflammation. Mobilization of the gallbladder was performed not in its neck, but in the cystic duct level. Common bile duct was accepted as a cystic duct, then mobilized and transected.

Table 3. Type of BDI and characteristics of patients with BDI

Type of BDI	Sex, acute/chronic cholecystitis						Total
	Male, acute	female, acute	Total acute	Male, chronic	Female, chronic	Totale chronic	
Common bile duct injuries:	1	5	6	0	0	0	6
-transsection	1	2	3	0	0	0	3
-clipping	0	1	1	0	0	0	1
-termic injuries	0	2	2	0	0	0	2
Cystic duct stump insufficiency	0	1	1	0	2	2	3

Bile duct injury rate was 0.2%.

One patient had a case of common bile duct clipping. This patient underwent an operation because of acute phlegmonous cholecystitis. Bile hypertension developed after the operation. When analyzing a videotape recording of the operation it was specified that the reason of the CBD clipping was the excessive traction on the gallbladder infundibulum and shortening of the cystic duct.

Two patients (0.07%) returned to the hospital with bile hypertension syndrome in 4-7 months after the operation. The stricture formed as a result of thermic injuries of common bile duct was defined during an open surgery. It was cleared up that the gallbladder disease had lasted for ten years and gallbladder attacks had happened quite often. As a result of it many dense adhesions around the gallbladder were developed and shrink of Calot's triangle happened. The cystic duct was shortened and the gallbladder was close to common bile duct. In this area hemorrhage happened very often when dissecting tissues and the surgeon was obliged to use electrocoagulation.

Cystic duct stump insufficiency and bile leakage happened in 3 patients. The first patient underwent the operation because of chronic cholecystitis. Bile leakage was noticed at the end of the operation and the reason was not fully closing of the clips while controlling cystic bile duct.

The second patient underwent the operation because of chronic cholecystitis, too. There was a bile leakage as a result of cystic duct stump insufficiency and after the operation biliary peritonitis case came out. While performing laparotomy it was realized that the source of bile leakage was cystic duct stump and it was closed by stitching.

In the third case the reason of cystic duct stump insufficiency was residual choledocholithiasis. After laparoscopic cholecystectomy clip migration occurred as a result of bile

hypertension. Bile assitis case came out by a bile leakage in the abdominal cavity. Peritonitis signs were not noticed and it hardened diagnostics. Open choledocholithotomy and choledochoduodenal anastomosis were performed. The period after operation was without any complications.

The laparoscopic cholecystectomy is a "gold standard" for the gallstone treatment. But, like in all spheres of human activity it's necessary not only to master the surgeon's skills but also to make perfect the operative technique for improving the results of any operation. According to classical performance of laparoscopic cholecystectomy, the surgeon takes the gallbladder neck with the grasper in his left hand and he maneuvers Hartmann's pouch to provide various angles for safe dissection of Calot's triangle with the L-shape electrode or the ultrasonic scalpel. The surgeon carries out tissue dissection and gallbladder mobilization only with the L-shape electrode in his right hand, when doing this, his left hand remains very passive and doesn't take part in the process of dissection, palpation and identification of tissues and this hand is used only for traction of the gallbladder neck. If we compare different actions like the gallbladder traction with tissue identification and the dissection we can easily see that the second one requires much more proficiency and it'll be more efficient if developed. It must be noted that, the surgeon uses only one hand during the operation actively and another hand as an assistant, while his assistant works with only one hand. We think, for this very reason the operation lasts more, bile duct injury rate remains high. Lengthening of operative period causes other complications. It can be appreciated as perfection of laparoscopic cholecystectomy techniques if performed with the method suggested by us. Main point of changes is not additional trocar, but forming convenient condition for surgeon's bimanual action. While working with the dissector the surgeon actively uses his both hands, but he can't do it while working with the grasper. As a result, the surgeon gains much more opportunities and he can, to some extent, compensate two dimensional view having no deepness.

Mean operating time is less than it's shown in the literature. It's necessary to stress that this exponent is very important. Our researches show that surgery safe infection rate, for the patients who underwent an operation during the period more than 60 minutes is 3.8 times more than for the patients who were operated on during the period less than 60 minutes (odds ratio – 12.34, 95% CI – 4.014-37.94; Fisher's exact test $p < 0.0001$). Other authors also emphasize the importance of operation period. In many articles mean time of laparoscopic cholecystectomy is taken as 55-80 minutes. And if performed for acute cholecystitis this operation lasts more than 100 minutes.

On the other hand, we must stress that in our series extrahepatic bile duct injuries rate, being serious complication of laparoscopic cholecystectomy has been the same – 0.2% as in the open cholecystectomy.

We would like especially to underline the conversion to open cholecystectomy. It is shown that the conversion rate is 24.4% during acute cholecystitis and 4-5 days after acute gallbladder attack this exponent reaches 38.6% (4, 6). Extrahepatic bile duct injuries rate for the patients with acute process has been provided with the high conversion rate to the open operation. According to our exponents the conversion rate has been 15.11% and 19% and again we can easily underline the priority of our method. One fact must be stressed: we should appreciate the conversion as the only right way and the preventive measure chosen by an experienced surgeon, but not as operational complications or as a parameter of surgeon's low level experience.

The staff works more effectively if the operation is performed by the method suggested by us. Tissue dissection is performed by this method, nearly in all open surgical operations. It can be even considered as a natural method for other laparoscopic operations and for this reason it is universal.

Operating with this method the surgeon gains some advantages: delicate tissue dissection, less time for operation, gently tissue separation at Calot's triangle, safe dissension of the gallbladder from the liver bed. As a result, extrahepatic bile duct injury, infection and biliary drainage rates are low.

Unlike laparoscopic operation, the open operation is more convenient for the surgeon. By the open operation the surgeon can easily palpate the tissues. Passive palpation and at the same time active palpation between two fingers are very important factors in the identification of an anatomic structure, especially in the acute inflammation condition. While performing the laparoscopic operation and working with one hand, the surgeon has the only opportunity of passive palpation. This method can not serve as an effective identification of the anatomic structure. While working bimanually the surgeon has got the opportunity of active palpation and this laparoscopic lack is easily compensated. On the other hand, the surgeon can easily notice the distance to the object if he touches this object using

two instruments at the same time under different angles and it helps to overcome the two-dimensional view lack, the lack of deepness. It is important to carry on researches in this field.

The improvement of the operation technique is as important preventive measure as the preoperative selection of patients and timely conversion to the open operation.

REFERENCES

1. Рустамов Г.А. Минимальная инвазивная терапия. Баку: 2000.
2. de Santibañes E., Palavecino M., Ardiles V., Pekolj J. Bile duct injuries: management of late complications. *Surg Endosc.* 2006; 20(11): 1648-53.
3. Flum D.R., Dellinger E.P., Cheadle A., Chan L., Koepsell T. Intraoperative cholangiography and risk of common bile duct injury during cholecystectomy. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289(13): 1639-44.
4. Hadad S.M., Vaidya J.S., Baker L., Koh H.C. Delay from symptom onset increases the conversion rate in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Surg.* 2007; 5.
5. Hobbs M.S., Mai Q., Knuiman M.W., Fletcher D.R., Ridout S.C. Surgeon experience and trends in intraoperative complications in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 2006; 3(7):844-53.
6. Pessaux P., Tuech J.J., Regenet N., Fauvet R., Boyer J., Arnaud J.P. Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. Prospective non-randomized study. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000; 24(4): 400-3.
7. Shamiyeh A., Wayand W. Laparoscopic cholecystectomy: early and late complications and their treatment. *Langenbecks Arch Surg.* 2004; 389: 164-171.
8. Sicklick J.K., Camp M.S., Lillemoe K.D., Melton G.B., Yeo C.J., Campbell K.A., Talamini M.A., Pitt H.A., Coleman J., Sauter P.A., Cameron J.L. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: preoperative results in 200 patients. *Ann Surg.* 2005; 241 (5): 786-95.
9. Way L.W., Stewart L., Gantert W., Liu K., Lee C. M., Whang K., Hunter J.G. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. *Ann Surg.* 2003; 237(4): 460-469.

SUMMARY

PROPHYLAXIS OF EXTRAHEPATIC BILE DUCT INJURIES DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Rustamov G., Pashayev K., Tagiyev S., Rustamov E.

The Central Hospital of Caspian Shipping Company, Baku

The laparoscopic cholecystectomy is a "gold standard" for the gallstone treatment. But, like in all spheres of human activity it's necessary to perfect the operative technique

for improving the results of any operation. Extrahepatic bile duct injuries are the main serious complications of laparoscopic cholecystectomy. The aim of the research is to investigate the causes of extrahepatic bile duct injuries and to work out preventive measures. Retrospective analysis of case histories of 3127 patients who underwent cholecystectomy from October 1994 to January in the minimal invasive surgical department of the Central Hospital of Caspian Shipping Company was conducted.

The original method of tissue dissection for different laparoscopic operations was introduced. Advantages of the method: delicate tissue dissection, less time for operation, gentle tissue separation in Calot's triangle, safe separation of the gallbladder from the liver bed, low postoperative complication rate.

Key words: extrahepatic bile duct injuries, tissue dissection, laparoscopic cholecystectomy.

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛАКТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Рустамов Г.А., Пашаев К.Р., Тагиев С.А., Рустамов Э.Г.

Азербайджанское государственное каспийское морское пароходство, Центральная больница моряков

Лапароскопическая холецистэктомия является «золотым стандартом» в лечении желчнокаменной болезни. Это, пожалуй, единственная операция, целесообразность применения которой ни у кого не вызывает возражений. Однако, как и в любой сфере человеческой деятельности, для улучшения результатов лечения необходимо совершенствовать методики хирургической техники. Вместе с тем, установлено, что при лапароскопической холецистэктомии часто наблюдаются внепеченочные повреждения желчных протоков.

В статье представлен ретроспективный анализ историй

болезней 3127-и пациентов, которым с октября 1994 г. по январь 1996 г. в отделении миниинвазивной хирургии Центрального госпиталя Каспийского мореходства проводилась холецистэктомия; описываются причины внепеченочных повреждений желчных протоков; предложена оригинальная методика рассечения ткани для различных лапароскопических операций. Преимущество метода: мягкое рассечение ткани, меньшая продолжительность операции, мягкое отделение ткани в зоне треугольника Калот, безопасное выведение желчного пузыря из печеночного ложа, низкий коэффициент осложнений.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПРИГРАНИЧНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЕ ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЯХ

Тер-Аветикян З.А., Агаханян Н.В., Мкртчян М.Э.

Национальный институт здравоохранения Минздрава Республики Армения, кафедра общей и грудной хирургии

Организация хирургической, анестезиологической и реаниматологической службы в условиях локальной войны сопряжена с некоторыми особенностями и трудностями.

Целью данного исследования явилось определить эффективность перестройки хирургической, анестезиологической и реаниматологической помощи в со-

ответствии с современными требованиями военного времени в Кафанской центральной районной больнице (Армения) в период с 1991 по 1995 гг.

Материал и методы. Согласно проанализированным историям болезни и наркозных карт, при операциях в стационаре проведено 207 наркозов. Под местной и регионарной анестезией – 250-и пострадавшим.

Обширность и множественность полученных ран, тяжесть состояния пострадавших, неравномерность их поступления в стационар диктуют свои правила при выборе метода анестезии. Учитывая чрезвычайное положение и возможности 600-коечной больницы, нами из числа имеющихся хирургов, анестезиологов и врачей других специальностей созданы 3 хирургические бригады (3 хирурга и 3 операционные сестры в каждой), 3 анестезиологические (2 анестезиолога и 3 анестезистки) и 3 бригады вспомогательных специалистов (невропатолог, рентгенолог, врач-лаборант, терапевт), т.е. больницу перевели на новый режим сменной работы, что позволило нам круглосуточно оказывать сложную хирургическую помощь в 3-х операционных на 4-х столах.

Условия работы усложнялись транспортной блокадой, что лишало возможности перемещать пострадавших с огнестрельными повреждениями в специализированные центры и приглашать нужных консультантов в необходимых случаях.

В начале военных действий ранеными, в большинстве случаев, были мирные жители. Нами произведены операции: трепанация черепа (54), торакотомия (97), тораколапаротомия (10), чревосечение (114). В травматологическом отделении проводились необходимые операции на костях и суставах, в урологическом отделении – операции при поражении органов мочеполовой системы.

Во время анестезии, операции и реанимации состояние пострадавших постоянно контролировалось (ЭЭГ, ЭКГ, пульс, АД, дыхание, анализ крови, мочи, сахара в крови, остаточного азота, печеночные пробы, бактериологические, серологические, цитологические, гистологические, рентгенологические, сонографические исследования).

При поступлении в больницу шоковое состояние констатировано у 23% пострадавших, которым проводились мероприятия по урегулированию дыхательной и сердечно-сосудистой систем, устранялись явления пневмоторакса, применялись новокаиновые блокады, осуществлялись оксигенотерапия и интубация трахеи при угрозе отека легких. Эффективное обезболивание проводилось посредством наркотиков, препаратов для нейролептанальгезии (НЛА) – дропиридол+фентанил, калипсола и др. Были налажены переливание крови и инфузионная терапия.

Премедикация проводилась препаратами НЛА, фентанилом, дропиридолом, диазепамом, седуксеном, димедролом, атропином и др. Кратковременные операции осуществлялись под нейролептанальгезией, посредством введения 1-2% растворов тиопентала, гексенала и кетамина.

Наркоз раненым проводился по общепринятым методикам. Проведены операции под наркозом: на грудной клетке - 30, брюшной полости - 83, на органах таза - 33, на конечностях - 51. Характерная особенность – быстрое наступление хирургической стадии наркоза и длительный посленаркозный сон.

В ходе операций, в первую очередь, предпринимали меры по остановке кровотечения, удалению инородных тел, в соответствии с показаниями производились: резекция поврежденных органов, резекция и ушивание полых органов, наложение анастомозов и наложение искусственного, противоестественного заднего прохода (кишечный свищ на передней стенке), дренирование при полостных операциях. Обычно полостные операции были длительными, особенно при сочетанных травмах. При противошоковой терапии и подготовке к операции мы использовали препарат кетамин, который характеризуется сильным обезболивающим и потенцирующим эффектом и благодаря гипертензивному действию на сосудистую систему, показан для применения при шоковых состояниях. Во избежание возбуждения при пробуждении применяли седуксен и дропиридол, что обеспечивало гладкий выход из наркоза.

При больших и длительных операциях проводили эндотрахеальный многокомпонентный наркоз с управляемым дыханием. Поддержание наркоза осуществляли фторотаном, кетаминном, фентанилом и закисью азота. В качестве миорелаксантов использовали дитилин и листенон.

Под местной инфильтрационной и региональной анестезией проведены 45 операций на грудной клетке, 18 - на брюшной стенке и полости, 7 – в области таза, 180 – на конечностях.

При хирургической обработке поверхностных и не проникающих в полость ранах применялись 0,5-1% растворы новокаина. При региональной анестезии достаточно эффективной оказалась комбинация с НЛА, седуксеном, калипсолом, что позволило успешно оперировать на конечностях.

В палатах интенсивной терапии получали лечение, преимущественно, пострадавшие при шоке, травме черепа в бессознательном состоянии, послеоперационные больные и больные с перитонитом. В общей сложности они составили 50% поступивших в больницу с огнестрельными ранениями.

Противошочковая терапия проводилась эффективным обезболиванием, новокаиновыми блокадами, кровезамещением, внутривенными вливаниями жидкостей, устранением патологических причин шока, при переломах-иммобилизацией конечностей. При ранениях грудной клетки устранили пневмоторакс; при

необходимости проводилось своевременное вмешательство и адекватное лечение в послеоперационном периоде [1,3-6].

Раненым с повреждением головы, находящихся в бессознательном состоянии, в зависимости от показаний интубировали трахею, налаживали оксигенотерапию и инфузию жидкостей, проводили первичную хирургическую обработку раны головы и трепанацию черепа, лечение отека мозга, местных инфекционных осложнений, восстанавливали нарушения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы [4-6].

При проникающих ранениях груди интенсивная терапия заключалась в восстановлении нарушенных функций дыхания, устранении пневмо- и гемоторакса под рентгенологическим контролем. С диагностической и лечебной целью часто применяли пункции плевральной полости.

При лечении перитонитов, после огнестрельных ранений, производили лапаротомию, стремились к адекватному возмещению кровопотери, поддержанию важных функций организма инфузионной и медикаментозной терапией, а также принимали меры против пареза кишечника.

Результаты и их обсуждение. После оказания первой протившоковой помощи на поле боя и в приграничной районной больнице, на наш взгляд, недопустимо транспортировать пострадавшего в специализированные центры, т.к. после выхода из шокового состояния дальнейшая транспортировка может стать губительной для жизни пациента. Таких пострадавших мы лечили на месте, добиваясь неплохих результатов.

У поступивших в стационар пострадавших шоковое состояние затягивалось, что объясняется не только тяжестью ранения, но и транспортировкой по бездорожью.

При шоковом состоянии раненых первоочередными мероприятиями были срочная остановка кровотечения, регуляция дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы.

В нашей работе мы руководствовались принципом срочного возмещения объема циркулирующей крови путем прямого переливания крови и реинфузии во время операции. При полостных операциях, когда исключалось инфицирование накопившейся в полостях крови, производилась реинфузия крови по методике Вагнера Е.Н. и соавт. [2]. Эффективным оказалось применение с противошоковой целью различных новокаиновых блокад. При шоке от кровопотери полостные операции целесообразно производить параллельно с реанимационными мероприятиями. С операцией медлить недопустимо, т.к. операция также является противошоковым мероприятием.

Таким образом, созданная нами бригадная система работы хирургов, анестезиологов и врачей вспомогательных специальностей при локальных военных действиях в приграничном районе, в условиях транспортной блокады, позволяет оказывать круглосуточную эффективную хирургическую помощь всем пострадавшим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беркутов А.Н. О лечении проникающих ранений груди. Военно-медицинский журнал 1955; 2: 31-33.
2. Вагнер Е.А., Тавровский В.М., Ортенберг Я.А. Реинфузия крови. М.: "Медицина"; 1977: 90.
3. Давыдовский И.В. Огнестрельная рана человека: Морфологический и общепатологический анализ. М.: 1952; Т.1.
4. Дарбинян Т.М., Звягин А.А., Цитовский Ю.Н. Анестезия и реанимация на этапах медицинской эвакуации. М.: "Медицина"; 1984.
5. Лисицин К.М., Шапошников Ю.Г. Военно-полевая хирургия. М.: 1982.
6. Ревской А.К. Огнестрельные ранения живота и таза. М.: "Медицина"; 2000.

SUMMARY

ANESTHESIA AND INTENSIVE THERAPY IN THE HOSPITALS OF BORDERLINE REGIONS DURING LOCAL MILITARY ACTIONS

Ter-Avetikyan Z., Aghakhanyan N., Mkrtchyan M.

Department of General and Thoracic Surgery National Institute of Health, Ministry of Health, Republic of Armenia

The experience of surgical, anesthesiological and resuscitation service rearrangement in the border hospitals in the conditions of local military conflicts, when twenty-four-hour service for hospitalization of a great amount of sufferers is possible, is presented in this article.

The organized brigade system, which includes necessary specialists, made it possible to provide twenty-four-hour aid to the sufferers from fire-arms, who have injuries accompanied with shocks plentiful hemorrhage which require immediate measures.

Antishock measures, having started in the battle field are carried out in the hospital then (necessary anesthesia, arrest of bleeding and blood replacement) that made it possible to carry on adequate surgical intervention in parallel. The positive results of treatment were conditioned by all these.

Thus, the brigade system of work of surgeons, anesthesiologists and doctors of other specialties, created by us during the local military actions in the border region permit to provide twenty-four-hour effective aid to all the sufferers.

Key words: antishock measures, local military conflicts, surgical intervention, border hospitals.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПРИГРАНИЧНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЕ ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЯХ

Тер-Аветикян З.А., Агаханян Н.В., Мкртчян М.Э.

Национальный институт здравоохранения Минздрава Республики Армения, кафедра общей и грудной хирургии

В работе представлен опыт перестройки хирургической, анестезиологической и реаниматологической служб в

одной из приграничных больниц Армении в условиях локального военного конфликта и круглосуточного поступления большого количества пострадавших.

Предложенная нами бригадная система, включающая необходимых специалистов, позволила обеспечить круглосуточную помощь пострадавшим от огнестрельного оружия с повреждениями, которые сопровождались шоковым состоянием, обильной кровопотерей.

Противошочковые мероприятия, осуществляемые на поле боя, продолжались в больнице (необходимая анестезия, остановка кровотечения и кровезамещение), что позволило параллельно производить адекватное оперативное вмешательство. Все это обуславливало положительный результат лечения.

Таким образом, созданная бригадная система работы хирургов, анестезиологов и врачей других специальностей при локальных военных действиях в приграничном районе позволили круглосуточно оказывать эффективную помощь всем пострадавшим.

ТАКТИКА ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПРОНИКАЮЩИХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЯХ ЖИВОТА

Тер-Аветикян З.А., Агаханян Н.В., Мкртчян М.Э., Амирян Э.Г.

Национальный институт здравоохранения Минздрава Республики Армения, кафедра общей и грудной хирургии

Разлитой гнойный перитонит является серьезным осложнением проникающих огнестрельных ранений брюшной полости.

Лисицин К.М. и соавт. [3] предлагают новый термин “огнестрельный перитонит”, под которым подразумевается своеобразная форма воспаления брюшины, обусловленная специфичностью механизма огнестрельного ранения живота и характеризующаяся обширностью повреждения, более быстрым темпом развития и тяжестью клинического проявления.

Целью настоящего исследования явилось выявление закономерностей, характерных для перитонита огнестрельного генеза и разработка тактики хирургического лечения для улучшения результатов.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 152 раненых в брюшную полость, из них 97 пострадавших с тяжелыми проникающими огнестрельными ранами. Большинство из них были мирные жители, получившие осколочные проникающие раны при локальном военном конфликте во время обстрелов приграничных городов и сел (Кафанский район, Армения) в условиях транспортной блокады. Раненые были доставлены в стационар спустя 3-6 часов после получения травмы.

Все раненые находились в шоковом состоянии. При операции у раненых с повреждениями внутренних органов брюшной полости обнаружено внутрибрюшинное кровотечение; у 31% их них с примесью желудочно-кишечного содержимого. Поврежденными

оказались полые (желудок, тонкий и толстый кишечник), паренхиматозные и торакоабдоминальные органы (диафрагма, легкие, печень и желудок). В большинстве случаев ранения были сочетанными.

Больные обследованы клиническими, рентгенологическими, эндоскопическими, лабораторными, биохимическими, бактериологическими, серологическими, гистологическими, цитологическими и другими доступными нам методами.

При лапаротомии после удаления инородных тел проводился тщательный гемостаз. Вмешательство осуществлялось в следующем порядке: обработка внутренней поверхности входного отверстия раневого канала с наложением глухого шва на брюшину с перитонизацией внутренней поверхности с целью отграничения раневого канала от брюшной полости, затем паренхиматозных органов, желудка, тонкого и толстого кишечника. После тщательного туалета и обработки брюшной полости антисептиками послеоперационная рана ушивалась наглухо с установлением дренажных трубок для контроля и ирригации; после чего приступали к первичной обработке входной раны на поверхности тела с использованием общепринятых методов.

В 15-и случаях при лапаротомии, убедившись в отсутствии инфицирования брюшной полости, была произведена реинфузия крови.

В послеоперационном периоде проводили мероприятия по избежанию пареза кишечника, кишечную декомпрессию с использованием специальных зондов для интубации кишки. Часто при послеоперационных перитонитах клиническая картина проявлялась атипично, вследствие чего релапаротомия проводилась с опозданием.

Лечение этих больных затруднялось множественностью повреждений внутренних органов и массивностью инфицирования брюшной полости. В послеоперационном периоде при сочетанных повреждениях таза и тазовых органов, как противошоковое мероприятие применяли новокаиновую блокаду по Школьникову. При перитоните послеоперационная терапия сводилась к борьбе с кровопотерей, шоком, интоксикацией, широко использовали антибактериальную терапию, лапароскопию, при необходимости – релапаротомию.

Летальный исход отмечался в 17-и случаях: у 3-х больных в случае повреждения паренхиматозных органов, у 4-х - торакоабдоминальных и в 10-и случаях - полых органов.

Для благоприятного течения перитонита значимым фактором является время оказания хирургической помощи после получения огнестрельного ранения.

В первом периоде военного конфликта, когда обстрелу подвергалось мирное население и пострадавшие доставлялись в больницу сразу, результаты лечения можно расценивать как удовлетворительные, чего нельзя сказать о втором периоде конфликта, когда раненые по бездорожью транспортировались с 80-100 километрового расстояния.

Таким образом, при лечении больных перитонитом необходимо учитывать следующие обстоятельства: установить причины перитонита; оценить функциональное состояние пострадавших (сердечно-сосудистой, дыхательной систем, обмена веществ, волемическое, белковое, водно-электролитное, кислотно-щелочное равновесие и др.); степень вирулентности выявленной микрофлоры; возможности проведения комплексной дезинтоксикационной терапии [1,2,6].

Положительные результаты в случаях применения плазмофереза при тяжелых и терминальных состояниях, когда после 2-3-х сеансов у больных наступал разительный эффект и быстро наступало выздоровление, подтверждают эффективность этого метода.

Результаты и их обсуждение. При диагностике и лечении огнестрельных ранений живота необходимо учитывать принципиально новые взгляды других авторов [2,6,8] на генез перитонитов.

Практическое использование данных о патогенезе огнестрельного перитонита способствует улучшению исходов лечения тяжелых огнестрельных ранений. На наш взгляд, сам термин “огнестрельный перитонит” заслуживает внимания. Возникновение этого состояния у раненых может быть следствием недостаточно радикальной первичной обработки ран и неудовлетворительного дренирования раневого канала. При тщательном динамическом наблюдении и интенсивной терапии так называемый “огнестрельный перитонит” отступает, если исключено наличие инородного тела в раневом канале или брюшной полости.

Попов В.А. с соавт. [4] на основе экспериментально-клинических исследований пришли к заключению, что обыкновенная огнестрельная рана осложняется вторичным некрозом. Этот факт диктует необходимость вторичной ревизии раны на 3-5 сутки с повторением ее хирургической обработки (иссечение очагов некроза, удаление инородных тел, наложение швов). Повторная хирургическая обработка огнестрельной раны позволяет в 4 раза сократить количество гнойных осложнений и в 1,5 раза – длительность лечения раненых.

Справедливо возникает вопрос, не является ли “огнестрельный перитонит” результатом вторичного некроза в раневом канале? [4]

Учитывая вышеизложенное, мы в своей практике придерживались вышеописанной техники операции, когда изолировали раневой канал от брюшной полости тщательной перитонизацией, что позволило получить удовлетворительные результаты при лечении перитонитов, вызванных огнестрельными повреждениями живота.

При «огнестрельном перитоните» отягощающую роль играют множество факторов, воздействующих на ткани организма, начиная от характера ранящего снаряда, недостаточного качества хирургической обработки раневого канала и изоляция от брюшной полости, особая реакция брюшины, возникновение вторичного некроза в раневом канале [4,6,8].

Таким образом, «огнестрельный перитонит» – тяжелая патология, имеющая свои специфические патогенетические и клинические особенности, что позволяет рассматривать ее как отдельную нозологию и предполагает особую тактику лечения.

Пострадавшие с огнестрельными ранениями живота нуждаются в срочной госпитализации и безотлагательном оперативном вмешательстве, первым этапом которого является гемостаз и адекватное восполнение

дефицита объема циркулирующей крови, вплоть до реинфузии крови. При устранении патологического очага необходимо стремиться к радикальному иссечению поврежденных тканей в пределах здоровых. В ближайшем и раннем послеоперационном периодах необходим тщательный, активный, динамический контроль состояния пострадавших, в том числе – программирование релапаротомии с целью своевременного выявления и устранения возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камаев М.Ф. Инфицированная рана и лечение. М.: «Медицина»; 1970.
2. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: «Медицина»; 1981.
3. Лисицин К.М., Ревской А.К. Хирургия 1988; 3: 56-60.
4. Попов В.А., Воробьев В.В. Хирургия 1990; 6: 26-29.
5. Ревской А.К. Огнестрельные ранения живота и таза. М.: «Медицина»; 2000.
6. Стручков В.И., Григорян А.В., Гостищев В.К. Гнойная рана. М.: «Медицина»; 1975.
7. Трубников В.Ф., Лихачев В.А. Военно-полевая хирургия. Харьков: 1990.
8. Шапошников Ю.Г. Диагностика и лечение ранений. – М.: «Медицина»; 1984.

SUMMARY

ON THE PENETRATING GUNSHOT INJURY OF ABDOMEN

Ter-Avetikyan Z., Aghakhanyan N., Mkrtchyan M., Amiryan E.

Department of General and Thoracic Surgery National Institute of Health, Ministry of Health, Republic of Armenia

Data on gunshot injuries of abdomen including the penetrating ones which are accompanied by hemorrhage and peritonitis are presented in this work. The severity of the sufferers' status, necessity of urgent operation and blood replacement are mentioned. The importance of thorough control over the sufferers' status in the immediate post-operative period is emphasized. Data concerning to the gunshot peritonitis are presented, which is considered as complicated with many factors. Especially, the sec-

ondary necrosis of tissues after surgical management of wounds is mentioned here. The positive influence on the treatment outcome of penetrating injuries of abdominal cavity as well as on the isolating of wound channel both by peritonization and thorough drainage is emphasized, too.

Key words: gunshot injuries of abdomen, hemorrhage, peritonitis.

РЕЗЮМЕ

ТАКТИКА ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПРОНИКАЮЩИХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЯХ ЖИВОТА

Тер-Аветикян З.А., Агаханян Н.В., Мкртчян М.Э., Амირян Э.Г.

*Национальный институт здравоохранения Минздрава
Республики Армения, кафедра общей и грудной хирургии*

Разлитой гнойный перитонит является серьезным осложнением проникающих огнестрельных ранений брюшной полости. Целью настоящего исследования

явилось выявление закономерностей, характерных для перитонита огнестрельного генеза. Огнестрельный перитонит рассматривается как тяжелая патология

со специфическими патогенетическими и клиническими особенностями. Предложена особая тактика лечения с учётом нозологии болезни. На первом этапе при огнестрельных ранениях живота рекомендуется гемостаз и адекватное восполнение дефицита объема циркулирующей крови, вплоть до реинфузии крови. При устранении патологического очага необходимо

стремиться к радикальному иссечению поврежденных тканей в пределах здоровых. В ближайшем и раннем послеоперационном периодах рекомендуется тщательный, активный, динамический контроль состояния пострадавших, в том числе – программирование релапаротомии с целью своевременного выявления и устранения возможных осложнений.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ТРАНСИЛЛЮМИНАЦИОННАЯ ФЛЕБЭКТОМИЯ ПРИ РЕЦИДИВЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Манвелян Р.Л.

Медицинский центр «Шенгавит», Ереван, Армения

Варикозная болезнь нижних конечностей является широко распространенным заболеванием. Ею страдает 10-40% взрослого населения [3,5,7]. Данная патология занимает седьмое место по обращаемости пациентов за медицинской помощью в США [4]. Актуальность проблемы обусловлена также характером течения заболевания. Варикозная болезнь нижних конечностей всегда сопровождается хронической венозной недостаточностью, что превращает заболевание в социальную проблему, так как у пациентов происходит временная или стойкая утрата трудоспособности.

Варикозное расширение вен чревато грозными осложнениями. К ним относятся кровотечения, тромбофлебит с высоким риском развития тромбоемболических процессов и трофические язвы.

В настоящее время существуют различные методы оперативного лечения варикозной болезни нижних конечностей. Все большее распространение приобретают малоинвазивные методы. К таковым относятся эндовенозный лазер, радиочастотная абляция, эндоскопическая трансиллюминационная флебэктомия и склеротерапия.

Однако, проблема рецидивов постхирургического лечения варикозной болезни по сей день остается актуальной. Согласно данным некоторых авторов, основная причина рецидивов, как правило, является следствием неадекватной тактики лечения или технической неполноценности проведенной операции [2]. На наш взгляд, учет таких стержневых факторов при варикозной болезни, как вертикальный рефлюкс в глу-

бокой венозной системе, несостоятельные перфоранты, полное определение анатомии варикозно трансформированных вен в предоперационном периоде, является залогом успешного результата как при традиционной флебэктомии, так и проведении тех или иных малоинвазивных хирургических операций. Актуальность последних все возрастает, что обусловлено современными требованиями к флебологической операции - короткий срок утраты трудоспособности и высокий косметический результат.

Целью исследования явилось определение эффективности эндоскопической трансиллюминационной флебэктомии при рецидиве варикозной болезни нижних конечностей.

Материал и методы. Мы наблюдали 10 больных с рецидивом варикозной болезни, первично прооперированных в 1988-2004 гг. в различных клиниках Армении и России. Все больные были женского пола, в возрасте от 40 до 68 лет. Средний возраст составил 54 года. Клинический класс определен как II и IV по классификации CEAP.

Больным в предоперационном периоде проводилось дуплексное сканирование и комплекс клинко-лабораторных исследований, затем - эндоскопическая трансиллюминационная флебэктомия под спинальной анестезией в нижеприведенной последовательности:

1. Предоперационная отметка трехмиллиметровых кожных минипроколов с учетом максимального диапазона функционирования эндоскопических троакаров в зоне выявленных несостоятельных перфорантов.

2. Инфильтрация подкожного пространства раствором хлорида натрия 0,9% - 250 мл, лидокаин 1% - 5 мл, адреналин 0,1 мл- получение трансиллюминации.
3. Эндоскопическое удаление варикозных вен.
4. Инфильтрация подкожного пространства раствором хлорида натрия 0,9%- 250 мл, лидокаин 1% - 5 мл, адреналин 0,1 мл.
5. Восстановление целостности кожных проколов.
6. Эластическое бинтование конечностей.

Результаты и их обсуждение. Мы согласны с авторами [1], что с внедрением в клиническую практику эндоскопической трансиллюминационной флебэктомии возможности лечения варикозной болезни возросли. Предложенная методика позволяет визуально контролировать удаление патоморфологически трансформированной венозной ткани, уменьшить продолжительность операции и достичь высокого косметического результата. Актуальность эндоскопической трансиллюминационной флебэктомии подчеркивается также снижением риска развития послеоперационных осложнений.

Длительность операции составила в среднем 40 минут, количество кожных минипроколов и разрезов - до 7-и на одной конечности. В послеоперационном периоде боль, гематомы и лимфорей не отмечались. Больные выписывались через 1-2 суток после операции и находились на динамическом наблюдении до 10-и дней.

Таким образом, эндоскопическая трансиллюминационная флебэктомия полностью соответствует критериям малоинвазивной флебохирургии и является адекватным лечением при рецидивах варикозной болезни нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габибов С.Г. и соавт. Эндоскопическая трансиллюминационная флебэктомия. Эндоскопическая хирургия 2003; 4: 15-20.
2. Манвелян Р.Л. Вальвулопластика при варикозной болезни. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2000; 94.
3. Callam M.J. Epidemiology of varicose veins. Br J Surg 1994; 81: 167-173.
4. Callam M.J., Ruckley C.V. The epidemiology of chronic venous disease. In: Tooke JE, Lowe GD, eds. A textbook of Vascular Medicine, 563-579. London: Arnold Editions, 1996.
5. Cheshire N. et al. Powered phlebectomy (TRIVEX™) in treatment of varicose veins. Vasc. Surg. 2002; 16: 488-494.
6. Evans C.J., Fowkes F.G., Ruckley C.V., Lee A.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. J Epidemiol Community Health 1999; 53: 149-153.
7. Manvelyan R.L. Correction of vulves of the deep veins system in patients with the varicose disease of lower limbs.

- Endoscopic surgery of Armenia 2006; 17; 4: 7-9.
- 8 Preziosi et al. Prevalence of venous insufficiency in French adults of the SUVIMAX cohort. Int. Angiol 1999; 18 (2): 171-175.
9. Scavee V. et al. Hook phlebectomy versus transilluminated powered phlebectomy for various veins surgery: early results. Eur. J Vasc. Endovasc Surg. 2003; 25; 5: 473-475.
10. Spitz G.A., Braxton G.M., Bergan J.J. Outpatient varicose vein surgery with transilluminated powered phlebectomy. Vasc Surg 2000; 34: 547-555.

SUMMARY

ENDOSCOPIC TRANSILLUMINATED PHLEBECTOMY ON RECURRENCE OF VARICOSE DISEASE OF LOWER LIMBS

Manvelyan R.

Med. Center "Shengavit", Yerevan, Armenia

This study was designed to investigate the efficiency of endoscopic phlebectomy in the treatment of recurrence of varicose disease of lower limbs. 10 female patients aged from 40 to 68 were observed and operated in 1988-2004 in hospitals in Russia and in Armenia. Clinical classes were C2 and C4 by CEAP classification. All the patients underwent preoperational diagnostic investigation, including duplex scanning to define the venous anatomy in every particular case and plan the tactics and capacity of the surgical treatment. In all cases endoscopic phlebectomy was made and in short period high cosmetic result was achieved. It is concluded that, endoscopic transilluminative phlebectomy answers all criteria of a minimally invasive method for the treatment of varicose veins of the lower extremities.

Key words: varicose disease, endoscopic phlebectomy, varicose veins, endoscopic transilluminative phlebectomy.

РЕЗЮМЕ

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ТРАНСИЛЛЮМИНАЦИОННАЯ ФЛЕБЭКТОМИЯ ПРИ РЕЦИДИВЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Манвелян Р.Л.

Медицинский центр "Шенгавит", Ереван, Армения

Целью исследования явилась оценка эффективности эндоскопической флебэктомии в лечении рецидива варикозной болезни. Обследованы и прооперированы 10 пациентов с рецидивом варикозной болезни нижних конечностей в возрасте от 40 до 68 лет, которые в 1988-2004 гг. находились на лечении в больницах Армении

и России. Клинический класс определен как II и IV по классификации SEAR. Все больные прошли предоперационную диагностику, включающую дуплексное сканирование, что позволило определить венозную анатомию в каждом конкретном случае и спланировать тактику и объем оперативного вмешательства. Установлено, что эндоскопическая флэбэктомия, как

один из методов малоинвазивной флебохирургии, отвечает всем критериям, предъявляемым лечению варикозной болезни нижних конечностей; позволяет достичь высокого косметического результата, гладкого послеоперационного периода - без боли, гематом и лимфореи, сокращает срок пребывания пациентов в стационаре.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Ломидзе З.Т., Гагуа Р.О., Кучава В.О., Гзиришвили Л.Г.

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

В многогранной проблеме рака легкого особое место занимает вопрос о его местнораспространенных формах [1-4]. Актуальность указанной проблемы определяется: высоким удельным весом указанного контингента больных, низким процентом операбельности и резектабельности, трудностями определения степени местного и регионарного распространения опухоли как до операции (несмотря на широкое применение таких высокотехнологических методов диагностики, каким является компьютерная томография), так и интраоперационно, тактико-техническими сложностями операции, высоким процентом послеоперационных осложнений и летальности.

В стремлении улучшить результаты лечения у больных с местнораспространенным раком легкого, предпринимаются расширенные, комбинированные и расширенно-комбинированные операции [1-5].

Варианты этих операций в литературе встречаются в виде отдельных наблюдений и вопрос о разработке некоторых тактико-технических моментов их выполнения требует своего решения.

Целью исследования явился анализ методологических аспектов расширенных резекций легкого, т.е. тех операций, когда легкое или его доля удаляется в одном блоке с лимфатическими узлами и клетчаткой средостения. Следовательно, выполняется полная медиастинальная диссекция.

Материал и методы. В торакальном отделении ОНЦ Грузии за период с 1995 по 2008 гг. резекция легкого по поводу рака выполнена 2460-и больным, из них 1368 (55,6%) расширенных операций. Мужчин было 1070 (78,2%), женщин - 298(21,8%). Объем операций и локализация опухоли представлены в таблице.

Таблица. Объем операций и локализация опухоли при расширенных операциях

Объем операции	Локализация опухоли		
	Левое легкое	Правое легкое	Итого
Пневмонэктомия	396 (61, 9%)	447 (61,4%)	843 (61,6%)
Лоб/билобэктомия	244 (38, 1%)	281 (38,6%)	525(38,4%)
Всего	640 (46,8%)	728 (53,2%)	1368

Основным объемом операции при метастатическом поражении лимфатических узлов средостения явилась расширенная пневмонэктомия. Расширенные лоб-, билобэктомии выполняли сравнительно редко - 525 (38,4%), в основном, у больных пожилого возраста с низкими функциональными резервами органов дыхания. Центральный рак был диагностирован у 1072-х

(78,4%), периферический - у 296-и (21,6%) больных. Плоскоклеточный рак отмечен в 1042-х (76,3%), железистый- в 326-и (23,7%) случаях.

Методологические основы выполнения расширенных операций справа и слева несколько отличаются друг от друга.

Расширенная пневмонэктомия справа. К лимфатическим узлам, которые подлежат удалению при выполнении расширенной пневмонэктомии, относятся: л/у корня легкого; верхние и нижние трахеобронхиальные; превертебральные и предперикардиальные; паратрахеальные и претрахеальные; паразофагиальные и лимфатические узлы, локализованные вдоль правого блуждающего нерва.

После боковой торакотомии в пятом межреберье и определения оптимального объема операции, производили широкую медиастинотомию. Пинцетом захватывали участок медиастинальной плевры над корнем легкого и рассекали, в образовавшееся отверстие вводили диссектор, отслаивали листок плевры и ножницами продлевали разрез в обе стороны корня легкого, параллельно диафрагмальному нерву. Когда плевру полностью вскрывали над корнем легкого, медиастинотомию продолжали в сторону верхнего средостения. Разрез медиастинальной плевры дугообразно охватывал верхнюю часть корня легкого. После этого разрез продолжали по ходу дуги непарной вены до ее середины, затем линию разреза поворачивали на 90° и продолжали по ходу заднебоковой стенки верхней полых вены до верхней апертуры. После полной верхней медиастинотомии латеробазальные сегменты нижней доли правого легкого захватывали легочными зажимами и оттягивали их кверху и медиально. С помощью электрокоагуляции рассекали листки легочной связки до нижней легочной вены, при этом производили мобилизацию лимфатических узлов, расположенных в ее толще. Нижнюю медиастинотомию начинали с нижнего угла уже рассеченной плевры. Разрез дугообразно охватывал нижнюю часть корня легкого до середины боковой стенки пищевода в переднем, заднем и нижнем направлениях до диафрагмы. После этого верхнюю долю оттягивали вперед и вниз. Медиастинальную плевру рассекали по стенке дуги непарной вены, и разрез продолжали параллельно задней поверхности корня легкого, соединяя его с уже проведенным разрезом, параллельно правой боковой стенки пищевода. На этом медиастинотомия заканчивалась. Медиастинальный разрез после завершения медиастинотомии был представлен в виде линейного разреза по ходу заднебоковой стенки верхней полых вены, дугообразно охватывающей корень легкого со всех сторон и продолжающейся по правой боковой стенке пищевода до диафрагмы. Следующим этапом являлась перевязка и пересечение непарной вены. При этом обнажались заднебоковая, боковая и переднебоковая стенки верхней полых вены, наружный край трахеи и пищевода, блуждающий нерв. Мобилизацию нерва, клетчатки и лимфатических узлов средостения начинали с верхнего угла разреза. Для максимального облегчения этой манипуляции отделяли стенки верхней полых вены от претрахеальной клетчатки. После полной мобилизации задней стенки

верхней полых вены начиналась мобилизация пре- и паратрахеальной клетчатки и лимфатических узлов с верхнего угла медиастинального разреза. Клетчатку перевязывали между двумя лигатурами и с помощью электроножа пересекали. Простому пересечению клетчатки мы предпочитаем электрокоагуляцию, т.к. она больше обеспечивает абластичность вмешательства. Верхнюю лигатуру отсекали, а нижнюю использовали в качестве держалки. Клетчатку средостения отодвигали вниз, латерально и начинали ее поэтапное и осторожное отделение от передней и боковой стенок трахеи и восходящей аорты. После мобилизации лимфатических узлов и клетчатки верхнего средостения начинали мобилизацию элементов корня легкого. Их, как правило, обрабатывали отдельно. Сосуды пришивали аппаратом УС-20 или УС-30. Затем удаляли верхние и нижние трахеобронхиальные лимфатические узлы. С целью облегчения этой манипуляции главный бронх брали на резиновую держалку, отодвигая его кнаружи. После диссекции верхней трахеобронхиальной области начинали мобилизацию паразофагеальных и бифуркационных узлов. Для обеспечения моноблочности операции удаление лимфатических узлов и клетчатки нижнего средостения начиналось с нижних паразофагеальных узлов. Завершающим этапом медиастинальной диссекции являлось удаление бифуркационных лимфатических узлов. Для этого главный бронх умеренно натягивали вверх и латерально и нижние трахеобронхиальные лимфатические узлы отделяли от бифуркации и стенок левого и правого главных бронхов. После мобилизации всех групп лимфатических узлов на препарат и умеренной скелетизации главного бронха, его обрабатывали и ушивали.

Расширенная пневмонэктомия слева. Техника выполнения расширенной пневмонэктомии слева имеет ряд особенностей, отличающих ее от аналогичной операции справа. Эти отличия обусловлены, в основном, анатомическими особенностями левого гемиторакса. Дуга аорты, нисходящая аорта, надключичная и общая сонная артерии занимают значительную часть средостения и делают труднодоступным удаление некоторых групп медиастинальных лимфатических узлов.

При левосторонних расширенных пневмонэктомиях удалению подлежат следующие группы лимфатических узлов: корень легкого, верхние и нижние трахеобронхиальные, аортального окна, преаортокаротидные, парааортальные и предперикардиальные.

После левосторонней боковой торакотомии в пятом межреберье и установления степени регионарного распространения опухоли выполняли широкую медиастинотомию над корнем легкого, параллельно диафрагмальному нерву. Разрез медиастинальной плевры, дугообразно охватывая корень легкого, продолжали в

сторону дуги аорты до места отхождения от нее общей сонной артерии, затем медиастинотомия продолжалась в двух направлениях: перпендикулярно дуге аорты по ходу боковой стенки левой подключичной и общей сонной артерий и нижней стенки дуги аорты в сторону ее нисходящей части. С целью предотвращения повреждения блуждающего нерва, его предварительно брали на провизорную лигатуру. После полного препарирования блуждающего нерва начинали мобилизацию лимфатических узлов средостения. Умеренно скелетизировали стенки подключичной и общей сонной артерий путем отслаивания медиастинальной плевры от их боковой и передней поверхности. Диссекцию осуществляли острым и тупым путем с помощью электрокоагуляции всех соединительнотканых перемычек. Аналогичным способом удаляли клетчатку и лимфатические узлы от передней поверхности дуги аорты. Следующим этапом являлась мобилизация лимфатических узлов аортального окна. Этот этап диссекции является самым ответственным и выполняется с предельной осторожностью. Сложность указанного этапа обусловлена не только локализацией лимфатических узлов в непосредственной близости с магистральными сосудами, но и опасностью повреждения возвратного нерва, который стремились сохранить во всех случаях. При манипуляции в «аортальном окне» всегда следует помнить, что в этой области от аорты отходят левые бронхиальные артерии в количестве двух, реже - трех и четырех. В большинстве случаев диаметр этих сосудов невелик и они перевязываются в толще клетчатки «аортального окна». Однако, в некоторых случаях, особенно при сопутствующих хронических гнойно-воспалительных процессах легкого, диаметр бронхиальных артерий заметно увеличивается. В подобных случаях их выделяли, перевязывали и пересекали между двумя лигатурами. После мобилизации лимфатических узлов и клетчатки преаортокаротидной области и аортального окна, начинали обработку сосудистых элементов корня легкого. Мобилизацию предперикардиальных лимфатических узлов выполняли следующим образом: диссектором и тупфером отслаивали медиастинальную плевру вместе с диафрагмальным нервом от переднего листка перикарда, края отслоенной плевры захватывали мягкими зажимами и приподнимали кверху и медиально, стараясь минимально травмировать диафрагмальный нерв. После этого, сверху вниз и в сторону удаляемого легкого мобилизовали предперикардиальные лимфатические узлы и клетчатку. Однако, в ряде случаев, когда предперикардиальный коллектор представлен плотными, увеличенными лимфатическими узлами, интимно сращенными с перикардом, для облегчения манипуляций на сосудах корня легкого указанную группу лимфатических узлов удаляли отдельно, до или после пересечения сосудов корня легкого. В случаях, когда в конгломерат метастатических предперикардиальных узлов был вовлечен диафрагмальный нерв,

последний резецировали. Мобилизация и удаление парааортальной клетчатки с лимфатическими узлами также выполняли отдельно, в силу особенностей их анатомического расположения. Способ парааортальной диссекции не отличался от вышеописанной методики. В некоторых случаях парааортальные лимфатические узлы располагались не только по передней и боковой поверхностям нисходящей аорты, но и в сторону ее задней поверхности. Удаление парааортальных лимфатических узлов, расположенных по задней стенке аорты, следует производить особенно осторожно, т.к. от задней стенки нисходящей аорты отходят довольно мощные межреберные артерии. В этой же области находится лимфатический проток, нарушение целостности которого может повлечь различные послеоперационные осложнения. Затем начинали мобилизацию главного бронха, верхних и нижних трахеобронхиальных лимфатических узлов. С этой целью под бронхом и окружающей его клетчаткой подводили резиновую держалку, которым бронх оттягивали наружу и вверх, выделяли бифуркационные лимфатические узлы. Эту группу лимфатических узлов отслаивали от бифуркации трахеи, медиальной стенки правого и левого главного бронхов. Удаление верхних трахеобронхиальных лимфатических узлов связано со значительными техническими трудностями, т.к. дуга аорты делает их труднодоступными. Для лучшего доступа, в некоторых случаях, между двумя лигатурами пересекали артериальный проток. После этого главный бронх отодвигали максимально вниз и начинали мобилизацию верхних трахеобронхиальных лимфатических узлов снизу вверх. Глубоко в средостении ушивали и пересекали левый главный бронх.

Расширенная лоб- или билобэктомия. Эти операции выполнялись, в основном, при верхнедолевых локализациях опухоли как справа, так и слева, когда имелось метастатическое поражение верхних трахеобронхиальных и медиастинальных лимфатических узлов. Из 525-и больных, которым была выполнена операция подобного объема, в верхних долях опухоль была локализована у 495-и (94,3%) больных. Из них расширенная верхняя лобэктомия выполнена 390-а (78,7%), а расширенная верхняя билобэктомия – 105-и (21,3%) больным, лишь в 8-и случаях при раке нижней доли правого легкого была выполнена расширенная нижняя лобэктомия.

При расширенной лобэктомии удалению подлежат все бронхопульмональные, прикорневые верхние трахеобронхиальные и медиастинальные лимфатические узлы.

Методические аспекты мобилизации лимфатических узлов и клетчатки верхнего средостения при лоб- и билобэктомиях аналогичны описанной выше методике при расширенных пневмонектомиях. После торакото-

мии, ревизии и решения вопроса об объеме резекции производили широкую медиастиномотомию и мобилизацию верхних медиастинальных лимфатических узлов. Следующим этапом выделяли, ушивали и пересекали верхнюю легочную вену. Легочную артерию брали на провизорную лигатуру. При выделении легочной вены и артерии мобилизовали расположенные вокруг них лимфатические узлы. Перевязывали и пересекали сегментарные артерии верхних долей легкого. Легочную артерию отодвигали вниз и латерально, после чего приступали к мобилизации верхних трахеобронхиальных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов у главного и соответствующего долевого бронха. Бронх пересекали у его устья и ушивали. Пораженную долю удаляли в одном блоке с медиастинальными, трахеобронхиальными, прикорневыми и бронхопюльмональными лимфатическими узлами. Плевральную полость промывали антисептическими растворами, при этом проверяли герметизм бронха и легочной паренхимы. Грудную стенку ушивали послойно с оставлением двух дренажных трубок по передней и задней поверхности оставшейся доли до купола плевры. Расширенные операции как справа, так и слева нами выполнялись строго по показаниям, т.е. в тех случаях, когда имелось метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов. С целью верификации метастазов в лимфатических узлах средостения иногда прибегали к интраоперационной биопсии лимфатических узлов со срочным гистологическим исследованием. В отличие от ряда предложенных ранее методик расширенных операций, стремились выполнить моноблочное удаление лимфатических узлов вместе с легкими или его частью. Мобилизацию клетчатки и лимфатических узлов средостения начинали с верхнего угла медиастинального разреза. Она сопровождалась тщательной электрокоагуляцией, что в большей степени обеспечивает абластичность вмешательства. Расширенные пневмонэктомии справа и слева в техническом плане имели ряд отличий, которые были обусловлены анатомическими особенностями правого и левого гемитораксов. При правосторонней расширенной пневмонэктомии с целью удаления в одном блоке паратрахеальных и трахеобронхиальных лимфатических узлов, во всех случаях перевязывали непарную вену. А при выполнении расширенной пневмонэктомии слева, для лучшего доступа к лимфатическим узлам трахеобронхиальной группы, в ряде случаев перевязывали артериальный проток и бронхиальные артерии. Расположение парааортальных лимфатических узлов по заднебоковой стенке аорты в ряде случаев, с целью их удаления, вынуждало нас перевязывать несколько межреберных артерий. Во всех случаях, когда представлялось возможным, стремились сохранить целостность крупных нервных стволов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гагуа Р. Хирургическое лечение местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. Автореф. дисс... д-ра мед. наук; 1991: 1-297.
2. Гагуа Р., Кучава В., Гиоргадзе Д., Ломидзе З. 20-летний опыт хирургического лечения рака легкого. Онкология 2000. Киев; 493.
3. Гагуа Р., Мачарашвили Л., Кучава В., Гзиришвили Л., Ломидзе З. Диагностика и результаты хирургического лечения редких гигантских опухолей внутригрудной локализации. Хирургия им. Пирогова 2005; 12: 21-24.
4. Lang G. Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated patch (TachoComb) for treatment of air leakage after standart lobectomi. Eur. J. Cardiovasc. Surg. 2004; 25(2): 160-166.
5. Thagavi S. Bronchial stump coverage with a pedicled pericardial flap: an effective method for prevention of postpneumonectomy bronchoprevlar fistula. Ann.Thorac. Surg. 2005; 79(1): 284-288.

SUMMARY

METHODOLOGICAL ASPECTS OF EXPANDED OPERATIONS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

Lomidze Z., Gagua R., Kuchava V., Gzirishvili L.

Gvamichava National Centre of Oncology, Tbilisi, Geirgia

In attempt to improve the results of treatment of locally advanced lung cancer different techniques are presented and described. In 1995-2008 in Thoracal Department of Georgian National Oncological Center lung resection was performed to 2460 patients, to 1368 (55,6%) of which expanded operations were performed. There were 1070 (78,2%) male and 298(21,8%) female. Expanded operations on the right side as well as on the left side were performed in cases when metastatic lesion of mediastinal lymphatic nodes was observed. Sometimes intrasurgical biopsy of lymphatic nodes with urgent histological examination was used to verify metastases of lymphatic nodes of mediastinum. One stage removal of lymphatic nodes with lung or parts of lungs was performed. Mobilization of cellular tissues and lymphatic nodes mediastinum is described. It was accompanied by careful electrocoagulation which provides at some degree the ablaticity of interference. Expanded pneumectomies on the right and on the left sides technically had several distinctions which were defined by the anatomical peculiarities of the right and left hemithorax. For the purpose of one stage removal of paratracheal and tracheobronchial lymphatic nodes, the azygos vien was ligated in all cases of the right side expanded pneumactomy. To get the better approach to tracheobronchial lymphatic nodes in left side expanded pneumactomies, arterial duct and bronchial arteries were ligated in several cases. The

removal of paraaortal lymphatic nodes on posterolateral wall of aorta in several cases, due to their site, forced us to ligate some intercostals arteries in all cases, when it was possible. We tried to preserve the integrity of large nerve trunks.

Key word: lung cancer, expanded pneumactomy.

РЕЗЮМЕ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Ломидзе З.Т., Гагуа Р.О., Кучава В.О., Гзиришвили Л.Г.

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

В стремлении улучшить результаты лечения у больных с местнораспространенным раком легкого используются различные методы оперативного вмешательства. Варианты этих операций в литературе встречаются в виде отдельных наблюдений и вопрос о разработке некоторых тактико-технических моментов их выполнения требует своего решения. В торакальном отделении

ОНЦ Грузии за период с 1995 по 2008 гг. резекция легкого по поводу рака выполнена 2460-и больным. Из них расширенные операции произведены 1368-и (55,6%). Мужчин было 1070 (78,2%), женщин - 298(21,8%). В работе описываются применяемая авторами техника расширенной резекции легкого, т.е. тех операций, когда легкое или его доля удаляются в одном блоке с лимфатическими узлами и клетчаткой средостения. При метастатическом поражении лимфатических узлов средостения использовалась расширенная пневмонэктомия. Обращается внимание на некоторые различия методологии выполнения расширенных операций справа и слева.

При обширном регионарном распространении рака легкого с целью обеспечения радикализма вмешательства необходимо удаление всех групп внутригрудных лимфатических узлов соответствующего гемиторакса. Только при полной медиастинальной диссекции можно достичь удовлетворительных отдаленных результатов и максимально предотвратить появление ранних рецидивов. Методологические аспекты расширенных резекций слева и справа несколько отличаются друг от друга и во многом зависят от топографо-анатомических особенностей левого и правого гемиторакса.

PROGNOSTIC FACTORS IN INDOLENT AND AGGRESSIVE LYMPHOMAS AND ITS INFLUENCE ON DISEASE OUTCOME

Zodelava M., Betaneli M., Tsartsidze E., Kharabadze M.

Oncology Department, Tbilisi State Medical University

Hematological malignancies comprise a collection of heterogeneous conditions all originating from cells of bone marrow and lymphatic system [6,3]. The overall incidence of Non-Hodgkin's lymphomas has steadily risen in most developed areas of the world [4,5,7,8]. The NHL can be divided into two groups: the indolent and aggressive lymphomas. Patients with NHL generally present with disseminated disease, especially patients with low grade, indolent lymphomas present with stage IV disease [10]. NHL encompasses a heterogeneous group of disease; this heterogeneity has important prognostic and management implications: given the existence of so many variants and their multiple possible manifestations, it is often difficult to predict outcome in a given patient. However, in the past 10 years, the leading international lymphoma treatment centers have undertaken collaborative analysis which

have helped to define various disease entities [12], generally recognized prognostic parameters [11] and standard therapeutic options [1-3,9].

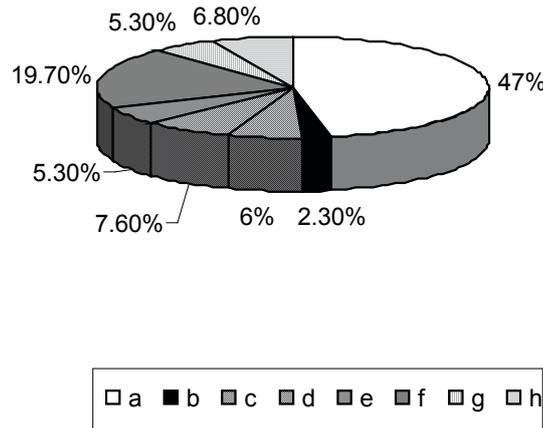
The aim of the study was to determine the prognostic significance of clinical, laboratory and immunological parameters in indolent and aggressive lymphomas, and to evaluate overall survival in different risk category patients.

Material and methods. 132 patients with immunohistologically confirmed diagnosis of NHL's according to the WHO classification were under observation. Patients were treated at the Oncology Department, Tbilisi State Medical University. The IPI was calculated for each case. The variables used were age (≤ 60 versus > 60 years), performance status (ECOG 0 or 1 vs ≥ 2), Ann Arbor

Stage (I-II versus III-IV), extra nodal involvement (less than two versus two or more sites), serum lactate dehydrogenase (LDH) level (normal versus high). Stage of disease was defined according to the Ann Arbor staging classification. Overall survivals of peripheral T-cell lymphomas were compared with that of B-cell lymphomas. CD10 antigen expression was used as an unfavorable prognostic factor. Overall survival was determined by actuareal method. Overall survival

was calculated from the date of diagnosis to the last follow-up or death regardless of the cause.

Results and their discussion. 132 patients with diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas were under observation. A total of Patients aged 17 to 75 years. Out of 132 patient 38 were indolent and 94 aggressive cases. Distribution of patients according to the different entities is presented in Figure 1.



a - diffuse large B-cell lymphomas-47%; b - Berkittis lymphoma-2.2%; c - Mantle cell lymphoma-6%; d - peripheral T-cell lymphoma-7.6%; e - small B-cell lymphoma-5.3%; f - Follicular lymphoma-19.7%; g - Anaplastic ki-1 positive lymphoma; h - MALT lymphoma-6.8%

Fig. 1. Distribution of patients according to the different entities

Investigation revealed that histology type in indolent lymphomas has no significant influence on overall survival in comparison with aggressive lymphomas. Patient's overall survival was 30.6, 33.1 and 36.7 month in follicular, small lymphocyte and MALT lymphomas consequently. As of aggressive lymphomas patients overall survival was lower in mantle cell and peripheral lymphomas (10.4 and 10.8 month) in comparison with diffuse large B-cell and anaplastic Ki-1 positive lymphomas (24 and 20.1 month accordingly).

Based on our investigations patients' age, disease stage, number of extra nodal sites involved, patient performance status 2-4 by ECOG, strongly influenced overall survival in the indolent as well as in the aggressive lymphomas.

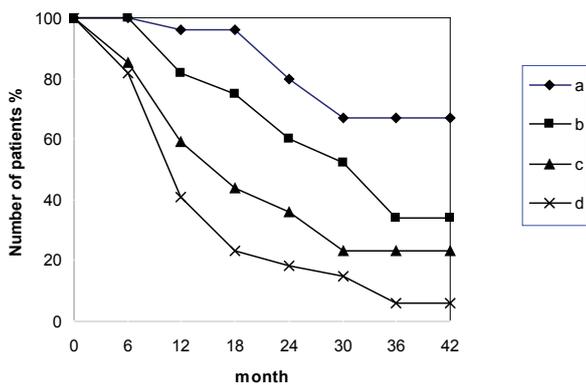
According to the unfavorable prognostic factors patients were distributed in four risk groups by IPI (table1).

Table 1. Distribution of patients with diagnosis of indolent and aggressive lymphomas by IPI

NHL	Number of patients		Number of unfavorable risk factors							
			0-1		2		3		4-5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Aggressive lymphomas	87	100	20	23	24	27.6	23	26.4	20	23
Indolent lymphomas	38	100	16	42.1	8	21.1	7	18.4	7	18.4

Our researches presented that patients overall survival composed 40.2 and 31.2 month in low and low-intermediate groups, concerning high-intermediate and high risk groups

by IPI patients overall survival was 15.8 and 9.8 month, which are two times lower than in low and low-intermediate risk groups (Fig. 2).

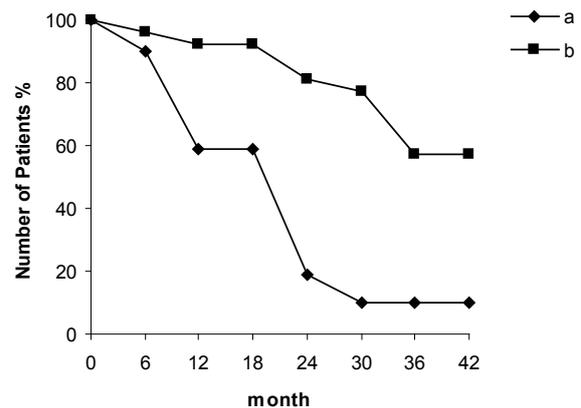


a - low; b - low-intermediate; c - high-intermediate; d - high risk groups

Fig. 2. Patient's overall survival according to the risk group by IPI

In indolent lymphomas in case of less than three unfavorable prognostic factors patients overall survival was high (41.04 month) in comparison with patients with three or more unfavorable prognostic factors (14.2 month) (Fig. 3).

Efficacy of treatment was studied in indolent lymphomas, which revealed that in case of one or two unfavorable prognostic factors treatment response is high (82-100%), in case of three factors possibility of remission decreases (56%), in regards to four or five unfavorable factors remission rate is the lowest (40%).



a - more than three unfavorable prognostic factors; b - less than three unfavorable prognostic factors

Fig. 3. The influence of more than three or less than three unfavorable prognostic factors on patients overall survival in indolent lymphomas

Patients overall survival rates with diagnosis in aggressive T-cell and B-cell lymphomas were studied. Analysis of results showed that T-cell phenotype strongly influence the survival of patients with diagnosis of aggressive non-Hodgkin's lymphomas, patients' survival is lower in T-cell lymphomas 7.6month compared with 17.3 month for B-cell lymphomas.

In patients with diagnosis of stage III or IV aggressive lymphomas, three or more unfavorable prognostic factors and T-cell phenotype detects patient which are refractory to the standard chemotherapy schedules (table 2).

Table 2. Effect of Unfavorable prognostic factors on chemotherapy response in patients with diagnosis of aggressive T-cell lymphomas

# of unfavorable prognostic factors	Number of patients %	
	chemotherapy response group %	chemotherapy refractory group %
<3	34	66
≥3	0	100

In diffuse large B-cell lymphomas according to the CD10 expression (which was used as an unfavorable prognostic factor in high and high intermediate risk groups) and

quantity of the unfavorable prognostic factors identified patients which were primary refractory to standard treatment regimens(table 3).

Table 3. Effect of Unfavorable prognostic factors on chemotherapy response in patients with diagnosis of DLBCL

# of unfavorable prognostic factors	Number of patients %	
	chemotherapy response group %	chemotherapy refractory group %
0-1	83	17
2	62	38
3	46	54
4-5	30	70
6	0	100

Based on our studies in primary refractory patients with diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas first line treatment in CD20 positive cases with addition of Rituximab to CHOP schedule increases overall survival 2 times (from 7.4 month to 17 month) ($p < 0.01$).

So in indolent lymphomas treatment strategy should be based on: patient's age, disease stage, number of extra nodal organs involvement, patient's performance status and on the level serum lactatdhydrogenase. As for aggressive lymphomas disease T-cell phenotype and three or more unfavorable prognostic factors could be used to determine primary refractory patients to standard therapies. In diffuse large B-cell lymphomas CD10 antigen expression and five unfavorable prognostic factors determines patients who are refractory to standard therapies.

In addition we could conclude that in indolent and aggressive lymphomas clinical, laboratory and immunological parameters could be used to identify patients which are primary refractory to standard therapies of treatment.

REFERENCES

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: 2001; 301-346.
2. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. 2001; 202-209.
3. Rodriguez-Abreu D., Bordoni A., Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Annals of Oncology* 2007; 18 (supp 1): 3-8.
4. Greiner TC, Medeiros LJ, Jaffe ES. Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1995; 75:370-380.
5. Groves FD, Linet MS, Travis LB et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1240-1251.
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
7. Morgan G., Vornanen M., Puitinen J. et al. Changing trends in the incidence of Non-Hodgkin's lymphoma in Europe. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 49-54.
8. Rolland-Portal I, Tazi MA, Milan C. et al. Non-Hodgkin's lymphoma: Time trends for incidence and survival Cote-Dor, France. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 945-952.
9. Schouten H.C. General principles of treatment. *Ann. Oncol.* 2007; 18(sup.1): 29-33.
10. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-3918.
11. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002; 99 (3): 815-821.
12. Wohrer S, Puspok A, Drach J, Hejna M, Chott A,

Raderer M. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1086-1090.

SUMMARY

PROGNOSTIC FACTORS IN INDOLENT AND AGGRESSIVE LYMPHOMAS AND ITS INFLUENCE ON DISEASE OUTCOME

Zodelava M., Betaneli M., Tsartsidze E., Kharabadze M.

Oncology Department, Tbilisi State Medical University

The aim of the study was to determine the prognostic significance of clinical, laboratory and immunological parameters in indolent and aggressive lymphomas, and to evaluate overall survival in different risk category patients. Based on our investigations patients' age, disease stage, number of extra nodal sites involved, patient performance status 2-4 by ECOG, strongly influenced overall survival in the indolent as well as in the aggressive lymphomas. In indolent lymphomas in case of less than three unfavorable prognostic factors patients overall survival was high (41.04 month) in comparison with patients with three or more unfavorable prognostic factors (14.2 month). Efficacy of treatment was studied in indolent lymphomas, which revealed that in case of one or two unfavorable prognostic factors treatment response is high (82-100%), in case of three factors possibility of remission decreases (56%), in regards to four or five unfavorable factors remission rate is the lowest (40%). Patients overall survival rates with diagnosis in aggressive T-cell and B-cell lymphomas were studied. Analysis of results showed that T-cell phenotype strongly influence the survival of patients with diagnosis of aggressive non-Hodgkin's lymphomas, patients' survival is lower in T-cell lymphomas 7.6month compared with 17.3 month for B-cell lymphomas.

In patients with diagnosis of stage III or IV aggressive lymphomas, three or more unfavorable prognostic factors and T-cell phenotype detects patient which are refractory to the standard chemotherapy schedules. In diffuse large B-cell lymphomas according to the CD10 expression (which was used as an unfavorable prognostic factor in high and high intermediate risk groups) and quantity of the unfavorable prognostic factors identified patients which were primary refractory to standard treatment regimens. In addition we could conclude that in indolent and aggressive lymphomas clinical, laboratory and immunological parameters could be used to identify patients which are primary refractory to standard therapies of treatment.

Key words: indolent lymphomas, aggressive lymphomas, T-cell phenotype, diffuse large B-cell lymphomas, treatment regimens.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ ИНДОЛЕНТНЫХ И АГРЕССИВНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Зоделава М.М., Бетанели М.А., Царцидзе Е.М., Харабадзе М.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент онкологии

Целью исследования явилось изучение прогностической значимости клинических, лабораторных и иммунологических параметров при индолентных и агрессивных лимфомах и сравнение общей выживаемости в разных риск группах. Исследование выявило, что при индолентных и агрессивных лимфомах на выживаемость больных влияют возраст, стадия болезни, количество пораженных экстранодалных очагов, повышение уровня лактатдегидрогеназы, общее состояние больного по шкале ECOG. Изучение эффективности стандартных схем при индолентных лимфомах выявил, что при наличии одного или двух неблагоприятных

прогностических факторов риска, эффективность лечения высокая (82-100%), при наличии трех факторов вероятность ремиссии снижается (56%), а при четырех и более неблагоприятных факторах составляет 40%. Показатели общей выживаемости были сопоставлены у больных с диагнозом - агрессивная Т- и В-клеточная лимфома. Сравнение данных выживаемости выявило высокую общую выживаемость больных с В-клеточной лимфомой (17,3 месяцев), а при Т-клеточной лимфоме общая выживаемость составила 7,6 месяцев. При агрессивных лимфомах Т-клеточная природа болезни и наличие трех и более неблагоприятных факторов риска выявляет первично резистентных больных на стандартные схемы лечения. При диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме экспрессия антигена CD10 и наличие 5-и неблагоприятных факторов риска позволяют с высокой степенью достоверности прогнозировать резистентность к стандартным схемам лечения. Основываясь на данных наших исследований, следует заключить, что на основании изучения клинических, лабораторных и иммунологических параметров при индолентных и агрессивных лимфомах можно выявить первичнорезистентных больных к стандартной терапии и осуществить наиболее эффективную тактику лечения.

Случай из практики

BREAST ENDOCRINE CANCER

Amiraslanov A., Muradov H., Veliyeva H.

Azerbaijan Medical University Oncology Department

Mammary carcinoid is an uncommon neoplasm. It accounts for approximately 5 per cent of all breast carcinomas. [1,2]. However, it is still controversial whether mammary carcinoid tumors should be considered a distinct clinical entity or be treated as a variant of conventional breast carcinoma. 3-21 per cent of all breast carcinomas [1,5,9,15,20,22]. Neuroendocrine differentiation detected in breast carcinomas shows morphological similarities to carcinomas of the gastrointestinal system, lung and other non-endocrine organs with endocrine differentiation and carcinoid tumours. It is well-known that neuroendocrine elements can be demonstrated in duct and lobular carcinoma [1,5,6,20,22]. However, it is still controversial whether mammary carcinoid tumors should be considered a distinct clinical entity or be treated as a conventional breast carcinoma variant [26]. To verify the existence of endocrine cells, in addition to morphological examination,

electron microscopical and histochemical staining is used. The argyrophilic and electron-dense granules presence is usually sufficient [6,22].

In this study a case of neuroendocrine breast tumor is reported. 45-year-old woman was admitted to a medical center complaining of a mass in her left breast. Breast sonography identified 3 cm, solid nodule with irregular margins. After a biopsy, "invasive lobular carcinoma" was diagnosed and her mastectomized tissue was sent to the pathology department for consultation and the prognostic factors determination. Her organ systems examination did not reveal any pathological findings.

Macroscopic findings: Tumor was found on the examination of thin sections of the mastectomized. tissue. The tumor tissues were hard in consistency and gray-white in color. It

was in the lower medial quadrant, diameter 2,7 cm respectively. Two lymph nodes were found to be involved.

Microscopic findings: Paraffin slides were prepared from the tumor focus and the lymph nodes were evaluated by light microscopy. The tumor was made up of tubular and organoid structures consisting of atypical cells with oval and round hyperchromatic nuclei. Grimelius stains revealed the presence of argyrophilic granules in the tumor cells. The tumor was estrogen-receptor positive and progesterone-receptor negative. Metastatic evaluation did not demonstrate any distant disease. The patient recently completed six cycles of 5 fluorouracil, doxorubicin hydrochloride, cyclophosphamide. She was doing well on tamoxifen 20 mg per day. Histopathological examination of our patient made us consider neuroendocrine differentiation presence because of solid and tubular structures of groups of uniform cells with oval and round hyper chromatic nuclei and narrow cytoplasm, showing rare mitosis existence. Neuroendocrine granules were observed by means of Grimelius histochemical stain. In this case no clinical findings were observed which was in accordance with what has been reported in the literature as a result of hormone production [9]. There was no evidence of recurrence postoperatively 24 months.

Discussion. In 1947, Vogler [14,25] found argyrophilic «clear» cells in the human breast ducts and considered them to be of endocrine nature. In 1963, Feyrter and Hartmann [12] described two breast carcinomas with carcinoid growth pattern and thus suggested a degree of (neuro) endocrine differentiation. However it was not until 1977, when Cubilla and Woodruff [11] stated that the granules in the tumor cells were of the neurosecretory type and named these tumors «carcinoids.» In 1982, Azzopardi [10] presented 14 cases of carcinoid tumors in which he showed that argyrophilic breast tumors form a spectrum with wide range of morphological and histochemical appearances and a variable prognosis. Since Cubilla and Woodruff [11] first described primary breast carcinoids, many researchers have attempted to further define these tumors by microscopy and immunohistochemical staining methods. To date there is still no universal a breast carcinoid tumor definition. Diagnosis based on mammographic or sonographic appearance of these tumours is not possible [10]. Breast carcinomas containing endocrine cells used to be known as argyrophilic breast carcinomas or breast carcinoid tumours, but are now classified as «breast carcinomas with neuroendocrine differentiation» [1,20]. One study suggested that there are no neuroendocrine cells in normal breast tissue [6,24]; however, in another study, a small number of neuroendocrine cells were determined in normal breast ducts [3]. Breast carcinomas showing neuroendocrine differentiation are histopathologically similar to the carcinoid tumors of the digestive and respiratory tracts. However, they are morphologically and clinically different from the classical carcinoid tumors of other systems [6,21]. Grimelius stain-

ing is specific and shows argyrophilic granules to prove the existence of neuroendocrine cells in these tumors [5]. Endocrine breast carcinomas usually contain estrogen receptors, sometimes at very high levels. A surprisingly high number of male breast carcinomas (20%) show evidence of endocrine differentiation [12]. The following categories encompass the majority of mammary endocrine tumors: low-grade insular duct carcinoma, which occurs most frequently; cellular mucinous carcinoma, which allegedly have better prognosis [7,12] lobular carcinoma, alveolar type; small cell undifferentiated carcinoma, which is the most distinctive and the least common type. Most endocrine tumors of the breast, except small cell carcinomas, are well differentiated and consist of densely cellular, solid nests and trabeculae of cells separated by delicate fibrovascular stroma. The tumour cells occasionally form rosette-like structures and display peripheral nuclear palisading reminiscent of carcinoid tumors [17]. Because of the carcinoid cells mild cytologic atypia differentiating these lesions from benign lesions such as epithelial hyperplasia and papillomas can be challenging on fine-needle aspiration specimen [12]. Two histopathological features are used to identify these tumors: argyrophilia and ultrastructural «neurosecretory» granules [9]. Features that can help in differentiation of these lesions include peripheral palisading of the nuclei, pseudorosette formation, intracellular mucin accumulation and endocrine features demonstration by silver precipitation or immunohistochemical methods [12]. The principal differential diagnoseis of mammary carcinoid include lobular carcinoma, mammary non-Hodgkin's lymphoma, and carcinoid tumor metastatic to the breast. The metastatic carcinoid cytological features are similar to that of breast carcinoid. Therefore, to differentiate these two entities, medical history and clinical investigation to rule out carcinoid tumor elsewhere is of utmost importance [15]. Although no carcinoid syndrome has been reported, an increased production of parathyroid hormone, norepinephrine, adrenocorticotrophic hormone, calcitonin, human chorionic gonadotropin, chromogranin, bombesin, gastrin, B-endorphins, serotonin, and substance P have been reported in argyrophil breast tumors [4,9,15]. Nodal or distant metastases have been reported in about 18 per cent of all the cases and only when the tumor was 2.5 cm or larger and with ten or more mitoses/10 HPF.3 Metastases have been reported to bone, liver, lungs, and brain [4]. There is some data in the literature supporting the use of anthracyclines in the treatment of neuroendocrine differentiated breast carcinoma. Because this tumor is felt to be less aggressive, surgical resection of metastatic disease can lead to a lasting disease-free survival [2]. The overall prognosis of mammary carcinoma with carcinoid features is generally considered to be comparable to that of conventional breast carcinomas [8] and seems to correlate well with their size and degree of anaplasia [15]. However, the small cell subtype is reportedly a very aggressive tumor with poor prognosis for which no clear management has been

agreed upon. Stage, tumor size, and lymph node status are the prognostic factors. In most series, patients were treated with modified radical mastectomy, various chemotherapeutic regimens and adjuvant radiation therapy to the chest wall and draining lymph nodes, with mode and total dose as in primary breast cancer. The commonly used chemotherapeutic agents are VP16 and cisplatin. Neoadjuvant chemotherapy has also resulted in decreased tumor size. However, no long-term follow-up studies are available [18,19].

REFERENCES

1. Alkanat MB., Özdemir N., Erhan Y., Eldem A., Özbal O. Mammary Carcinoma with Neuroendocrine Differentiation. *Turkish J Cancer* 26:146-53.1996.
2. Berruti A, Saini A, Leonardo E, et al. Management of neuroendocrine differentiated breast carcinoma. *Breast* 2004;13: 527- 9.
3. Bussolati G. Gugliotta P. Sapino A. Eusebi V. Lloyd RV. Chromogranin-Reactive Endocrine cells in Argyrophilic Carcinomas (Carcinoids) and Normal Tissue of the Breast. *Am J Pathol* 1985; 120: 186-92.
4. Dubilier LD, Stoeckinger JM. Carcinoid tumor of the breast. *J Ky Med Assoc* 1982;80:147-9.
5. Erlandson RA. Nesland JM. Tumors of the Endocrine/Neuroendocrine System: An overview. *Ultrastruc Pathol* 1994; 8:149-70.
6. Fetissof F. Dubois MP. Brassart BA. Lansac J. Jobard P. Argyrophilic cells in mammary carcinoma. *Hum Pathol* 1983; 14:121-34.
7. Fisher ER, Palekar AS, Collaborators NSABP. Solid and mucinous varieties of so-called mammary carcinoid tumors. *Am J Clin Pathol* 1979;72:909-16.
8. Forouhar FA. Morphologic study of carcinoid-like tumors and their relation to true carcinoids, using tumors of the breast as a model. *Tumori* 1983; 69:171-6.
9. Giacchi R, Sebastiani M, Lungarotti F. The so-called «carcinoid» tumors of the breast. *Ital J Surg Sci* 1986;16:249-53.
10. Hartgrink HH, Lagaay MB, Spaander PJ, et al. A series of carcinoid tumors of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:609-12.
11. Kaneko H, Sumida T, Sekiya M, et al. A breast carcinoid tumor with special reference to ultrastructural study. *Acta Pathol Jpn* 1982;32:327-32.
12. Maluf HM, Koerner FC. Carcinomas of the breast with endocrine differentiation: a review. *Virchows Arch* 1994;425: 449-57.
13. Monaghan P. Roberts JDB. Immunocytochemical Evidence for Neuroendocrine Differentiation in Human Breast Carcinomas. *J Pathol* 147: 281-89. 1985.
14. Nesland JM, Memoli VA, Holm R, et al. Breast carcinomas with neuroendocrine differentiation. *Ultrastruct Pathol* 1985;8:125-40.
15. Ni K, Bibbo M. Fine needle aspiration of mammary carcinoma with features of a carcinoid tumor. A case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Cytol* 1994; 38:73-8.
16. Pereda E, Ibanez T, Ereno C, et al. Well differentiated neuroendocrine carcinoma of the breast. *Arch Anat Cytol Path* 1995; 43:164-6.
17. Sapino A, Righi L, Cassoni P, et al. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:127-37.
18. Sridhar P, Matey P, Aluwihare N. Primary carcinoma of breast with small-cell differentiation. *Breast* 2004; 13:149-51.
19. Stein ME, Gershuny A, Abdach L, Quigley MM. Primary small- cell carcinoma of the breast. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 17: 202-2.
20. Tavosoli FA. Pathology of the Breast. First edition. Norwalk. Connecticut. Appleton and Lange 2000: 402-480.
21. Taxy JB, Tischler AS, Insalaco S, Battiora H. "Carcinoid" Tumor of the Breast. A variant o Conventional Breast Cancer? *Hum Pathol* 1981; 12: 170-79.
22. Toyoshima S. Mamary carcinoma with Argyrophil Cells. *Cancer* 1983; 52: 121-38.
23. Van Laarhoven HAJ, Gratama S, Wereldsma JCJ. Neuro-endocrine carcinoid tumours of the breast: a variant of carcinoma with neuroendocrine differentiation. *J Surg Oncol* 1991;46: 125-32.
24. Viacava P. Castagna M. Bevilacqua G. Absense of neuroendocrine cells in fatal and adult mammary gland. Are neuroendocrine breast tumours real endocrine tumours? *Breast* 1995; 4: 143-146.
25. Vogler E. Giber das basilore Helle-Zellen-Organ der menschlichen Brustaruse-klm *Med* 1947: 2: 159-168.
26. Wee A, Nilsson B, Chong SM, Raju GC. Bilateral carcinoid tumor of the breast. Report of a case with diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1992;36:55-9.

SUMMARY

BREAST ENDOCRINE CANCER

Amiraslanov A., Muradov H., Veliyeva H.

Azerbaijan Medical University Oncology Department

Mammary carcinoid is an uncommon neoplasm. It is not clear whether mammary carcinoid is a distinct clinical entity or a variant of conventional breast carcinoma. It is well-known that neuroendocrine elements can be demonstrated in ductal and lobular carcinoma. In the study a rare case of neuroendocrine breast tumor is reported. The patient is a 45-year-old woman with a history of a mass feeling in her left breast. Breast sonography identified 3 cm solid nodule with irregular margins. To verify the parameter set of the endocrine cells electron microscopical and histochemical staining were used. Invasive lobular carcinoma was diagnosed by means of microscopic evaluation of a biopsy specimen. Most of the areas studied on the tissue

section showed neuroendocrine differentiation. Examination did not reveal any pathological findings in other organs. Neuroendocrine carcinoma of the breast exhibited morphological features similar to those of other etiology. Method of immune histochemical staining the cancer tissue is recommended for diagnostics of the breast cancer. Diagnosis cannot be established based on mammographic or sonographic appearance of these tumors.

Key words: breast neuroendocrine tumor, neoadjuvant chemotherapy.

РЕЗЮМЕ

ЭНДОКРИННОКЛЕТОЧНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Амирасланов А.Т., Мурадов Н.К., Велиева Н.П.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра онкологии

Опухолевые апудоциты при эндокринноклеточном раке молочной железы представлены атипичными моноспециализированными пара-эндокриноцитами, или эпителиоцитами с двойкой дифференциацией

и специализацией. В исследовании описан редкий случай нейроэндокринной опухоли груди. В медицинский центр поступила женщина 45-и лет, которая жаловалась на ощущение массы в левой груди. Сонография груди выявила твердый узелок размером в 3 см с гранями неправильной формы. С помощью микроскопического анализа и биопсии образцов ткани была диагностирована инвазивная лобулярная карцинома. Большинство из изученных участков сечения тканей показали нейроэндокринную дифференциацию. Обследование не выявило патологических изменений в других органах. Нейроэндокринная карцинома груди имеет такую же морфологическую картину, что и опухоли другой этиологии. Отмечено, что секреторный статус при эндокринноклеточном раке молочной железы обладает самостоятельным клиническим, диагностическим и прогностическим значением, его следует учитывать при клиническом стадировании и определении морфологической градации опухоли. Отмечено прогностическое значение нейроэндокринной дифференциации. Для диагностики рака ткани рекомендуется метод гистохимического окрашивания. Исследования современными методами электронно-микроскопического, морфометрического и гистохимического анализов дают возможность определить эндокринноклеточный рак молочной железы.

КОРНЕВЫЕ ЭЛАСТИЧНЫЕ ШТИФТЫ

Вадачкория Н.Р., Манджавидзе Н.А., Гумберидзе Н.Ш.

Клиника «Royal dent», Тбилиси, Грузия

Множество пациентов обращаются к стоматологам по поводу полного или практически полного разрушения коронковой части зуба, что происходит вследствие целого ряда причин: кариозные поражения коронковой части зуба, травмы, патологическая стираемость тканей зубов, их неадекватное лечение, приводящее к ослаблению коронковой части зуба и ее дальнейшему разрушению. Если зуб после эндодонтического лечения сильно разрушен, его можно восстановить как ортопедически с помощью коронки, так и «прямым» методом, то есть из композитного материала, непосредственно во рту у пациента. В стоматологической практике это осуществляется с помощью применения различных штифтовых систем. Штифты вживляются в корень зуба, что придает устойчивость всей конструкции. Преимуществом такого метода является возможность восстановления зуба даже в сложных случаях.

Штифты бывают эластичные и неэластичные. К эластичным штифтам относятся стекловолоконные и углеродные, а к неэластичным - металлические (золото-платино-палладиевые сплавы, латунь, нержавеющая сталь, титан) и неметаллические (керамические). Одним из разновидностей неэластичных металлических штифтов является анкерный штифт, который используется для укрепления корневой части зуба [14]. Одним концом штифт держится за корень, а другим - служит основой для последующей реставрации зуба.

Анкерные штифты - (словосочетание «анкерные штифты» происходит от двух немецких слов Anker – якорь, и Stift- штифт, шпенек, есть еще английский аналог Post — столб, мачта, подпорка, стойка) - делают из золото-платино-палладиевых сплавов, титана и его

сплавов, нержавеющей стали и латуни. 1728-ым годом датируется первое печатное исследование Fauchard, посвященное установке металлических штифтов в корневые каналы для укрепления коронковой части зуба (создание культы). С 1830 по 1870 гг. дерево, как ни странно, стало более популярным материалом для анкерных штифтов, превзойдя собой даже металлические, однако оно, естественно, набухало и часто вызывало перелом корня. В 30-е годы XX столетия, после значительного развития ортопедической и эндодонтической техники, становится популярным изготовление литых, штифтовых, культовых вкладок. Фабрично изготовленные анкерные штифты и композитные материалы для восстановления культы почти одновременно появились в 60-х годах [21].

Анкерные штифты бывают активными и пассивными. Активные штифты, помимо фиксации внутри канала цементом, вворачиваются в него, так как имеют резьбу. Пассивные держатся только за счет цемента. Исследования *in vitro* ретенционных возможностей шести различных анкерных систем для перекрывающих протезов (Access Post Overdenture, ERA white and ERA grey, Flexi-Overdenture, O-SO and ZAAG) показали их высокую надежность [18].

Для восстановления культы зуба, в основном, применяются активные корневые штифты, т.к. в данном случае необходима более надежная механическая ретенция (рис. 1). Для укрепления зуба после эндодонтического лечения, преимущественно, используются штифты с пассивной фиксацией, имеющие только продольные или круговые канавки для излишков цемента, т.к. их задача состоит только в армировании зуба (рис. 2).



Рис.1. Активные корневые штифты



Рис.2. Пассивные корневые штифты

Преимуществами анкерных штифтов являются: более надежная и сильная активная механическая ретенция, возможность использования корня в качестве опоры для перекрывающих протезов, а недостатками металлических корневых штифтов - расклинивающее воздействие на стенки корня. В случаях, когда использование этих штифтов необходимо, следует учитывать их отрицательное действие на отдаленные результаты [22]. Наблюдается возможность коррозии металлических корневых штифтов из неблагородных сплавов и в результате - потеря корня или зуба [23].

На сегодняшний день технический прогресс позволяет разрабатывать эластичные стекловолоконные штифты, стремясь не только к превосходной эстетике и механическим свойствам (по сравнению с металлическими и литыми штифтами), но и к обеспечению их рентгеноконтрастности и широкого диапазона форм [2]. Рост популярности стекловолоконных штифтов свидетельствует об их клинической эффективности, что подтверждено результатами долгосрочных исследований [12].

Эластичные корневые штифты получили неоднозначную оценку как со стороны отечественных, так и зарубежных стоматологов. Возможно, это связано с тем, что эти штифты пытаются представить как абсолютную альтернативу металлическим штифтам (не только пассивным, но и активным).

Что же такое эластичность, и подчиняется ли зуб, как твердое тело, законам физики?

Известно, что изменение формы и размеров тела под действием внешней силы именуют деформацией. Видами деформаций твердых тел являются растяжение, сжатие, сдвиг, изгиб, кручение. Зуб и пародонт, в основном, испытывают деформацию на сжатие и растяжение или изгиб. Свойство тел изменять форму, размеры под действием внешней нагрузки и восстанавливать исходную конфигурацию после прекращения воздействия называют упругостью. Деформации, которые полностью исчезают после прекращения действия внешней силы, являются упругими. Свойство тел сохранять часть деформации после прекращения внешней нагрузки называют пластичностью. Деформации, сохраняющиеся после прекращения действия внешней силы, называют пластическими [11].

Здоровый пародонт, воспринимающий адекватную жевательную нагрузку, испытывает упругие деформации. Когда, по разным причинам, действие внешних сил становится избыточным, возникают пластические деформации, которые проявляются в резорбции костной ткани, изменении периодонта, перемещении зуба и т.д. [8,20]. Зуб, как физическое тело, несомненно, испытывает упругие деформации. Вначале, под

действием нагрузки, происходит смещение зуба в пределах периодонтальной щели — на 100 мкм. Затем окружающая костная ткань и собственно зуб испытывают упругую деформацию, которая подчиняется закону Гука, до тех пор, пока не станет пластическим. Зуб - это также полый орган. Однако, после эндодонтического лечения диаметр центрального канала зуба увеличивается, в среднем, в 2 раза. Хорошая механическая обработка корневого канала необходима особенно при лечении периодонтитов, т.к. удаляются, в основном, инфицированные, измененные ткани и после эндодонтического лечения зуб (мелкого размера) требует укрепления с помощью корневого штифта ввиду существенного снижения его прочности [16].

Структура эластичных штифтов представляет коаксиальную нить (рис. 3), сплетенную из карбоновых нитей (Carbonite) или стекловолокна (Glassix), наполненную композитом. Подобное сочетание прочности и эластичности армирующих плетеных нитей и прочности композитного наполнителя обуславливает прочность и эластичность штифта.

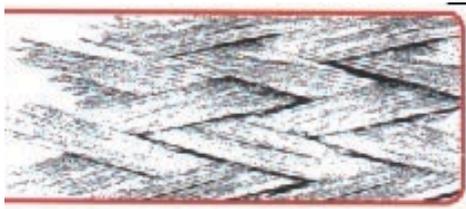


Рис. 3. Структура эластичных штифтов

При этом, эластичность штифта соответствует эластичности дентина, т.е. при экстремальных, стрессовых усилиях во время реставрации, это усилие, по всей вероятности, через штифт равномерно распределяется по всей длине канала, при этом сам штифт выступает амортизатором. Такие свойства обуславливают незаменимость Glassix и Carbonite для изогнутых и проблемных каналов. Плетеная структура гарантирует высокую прочность на изгиб и стойкость к продолжительной нагрузке.

Вторым значимым достоинством является высокая степень ретенции к материалу реставрации и адгезиву. Механическая ретенция обеспечивается плетеной волокнистой структурой внешней поверхности штифта, а химическая - за счет применения в качестве наполнителя штифтов тех же композитных BIS-GMA наполнителей, которые применяются и в современных адгезивах и реставрационных материалах [17].

Внедрение в стоматологическую практику стекловолоконных штифтов оказало огромное влияние на методики реставрации эндодонтически леченых зубов. С момента их появления в начале 90-х гг. и до

настоящего времени продолжают исследования по изменению как типа волокон (углерод, кварц и стекло), так и формы штифтов.

Стекловолоконным штифтам предшествовали активные и пассивные металлические штифты. На практике, однако, выявлены некоторые недостатки во взаимодействии металлического штифта с корневым каналом, а именно - коррозия металла [19], отсутствие прочности соединения на границе металл-дентин-цемент, неэстетичность при реставрации фронтальных зубов и трудности в удалении штифта из канала. Стекловолоконные штифты (рис. 4-7) изготавливаются из стеклянных волокон, расположенных горизонтально и погруженных по особому заводскому методу в эпоксидную пластмассовую матрицу (BIS-GMA), которая составляет 36,6% от всего веса штифта. Волокна представляют собой укрепляющий элемент и составляют 63,4% от веса штифта. Стеклянные волокна непрерывны и их напряжение постоянно. Они расположены горизонтально вдоль основной оси. Подобная продольная структура волокон обеспечивает равномерное распределение нагрузок на твердые ткани зуба.



Рис. 4. Стекловолоконные штифты FibreKore post (фирма «Jeneric/Pentron», США)



Рис. 5. Стекловолоконный штифт ER Dentin-Post (фирма «Kometa», Германия)



Рис. 6. Стекловолоконные штифты «Ikadent» - цилиндрических и цилиндрикоконических форм, уникальные модели анкерных стекловолоконных штифтов, имеющих развитую коронковую часть и плечо, что позволяет выполнять объемные эстетические реставрации прямым методом. Модельный ряд позволяет подобрать требуемый размер и форму штифта практически для любого клинического случая



Рис. 7. Штифты стекло- и углеволоконные (фирма «Hahnenkratt», Германия)

Еще одной разновидностью эластичных штифтов являются углеродные штифты Astheti-post (белого цвета) (рис. 8) и C-Post (рис. 9). Углеродный штифт C-Post, предложенный Visco, представляет собой углеродистые волокна, соединенные в пучок и сформированные воедино на эпоксидной матрице. В этом новом виде углеродистых штифтов устранено множество недостатков жестких штифтов; он обладает высоким модулем эластичности, близким к таковой дентина. Кроме того, этот штифт может адгезивно соединяться с корнем зуба при использовании дентинных адгезивов (All Bond II, Bisco) и композитных цементах (Duolink, Rezinomer, C&V cement, Bisco), что способствует более эффективному распределению нагрузки между штифтом и корнем, концентрации напряжения и исключению вероятности перелома корня. Конструкция этого штифта основана на принципе, что прочность и сопротивление к перелому „неживого“, эндодонтически леченого зуба, восстановленного этой системой, будет соответствовать корню, состоящему на 100% из дентина без пульпарной полости и канального пространства. Штифт параллелен каналу корня почти на всем протяжении, со ступенчатым уменьшением диаметра на последних 3-х мм у апикального конца, что дает возможность идеального размещения штифта в канале, не прибегая к истончению стенок у верхушки канала.



Рис. 8. Углеродные штифты Astheti-post



Рис. 9. Углеродные штифты C-post (фирма "Visco")

Штифты Carbonite, за счет применения более прочных карбонитовых (углеродных) волокон, имеют более высокую прочность по сравнению с Glassix, однако, Carbonite, в основном, применимы только для боковых зубов, поскольку имеют темный цвет. Для передних зубов предназначены штифты Glassix, которые отличаются белым цветом и отвечают всем требованиям эстетической реставрации. Кроме того, в отличие от металлических штифтов, Glassix не требуют маскирования в композитных реставрациях.

Подготовка корневого канала осуществляется калиброванными развертками, соответствующими диаметрам штифтов. Длина штифтов позволяет использовать их для каналов любой длины за счет предварительной обрезки штифта под размер.

Показания к применению эластичных штифтов:

Это пассивные штифты, поэтому их необходимо использовать только для усиления зуба после эндодонтического лечения, возможен небольшой наддесневой дефект одной из стенок зуба; эластичные штифты можно применять только при наличии упругих свойств корневого дентина. На сегодняшний день единственным критерием является время, прошедшее после депульпации: в идеальном случае - сразу после депульпирования; для усиления реконструкции зуба из композита наддесневом дефекте стенок (рис. 10).



Рис. 10. Эластичный штифт

Стекловолоконные штифты характеризуются светопроводимостью. Существуют несветопроводимые и светопроводимые, что в значительной мере влияет на качество выполняемой стоматологом работы. Несветопроводимые штифты нецелесообразно использовать при работе со светоотверждаемыми материалами при постановке пломб или реставрации, так как без дополнительных усилий сложно добиться хороших эстетических результатов [1]. Важный момент, влияющий на качество и долговечность выполненной работы - рентгеноконтрастность. Контроль постановки стекловолоконного штифта на рентгеновском снимке дает четкое представление о нахождении его в корневом канале. Конусно – цилиндрические формы стекловолоконных штифтов более физиологичны, повторяют форму корневого канала и поэтому они предпочтительнее других.

Преимущественные свойства стекловолоконных штифтов:

1. Благодаря высокой транспарантности, стекловолоконные штифты при реставрации обеспечивают внешний вид, аналогичный расположенным рядам натуральных зубов.
2. Стекловолоконные штифты обладают также близкими к дентину упругостью и эластичностью, что позволяет равномерно распределить возникающее давление и минимизировать риск разрушения реставрации, снизить стрессовую, расклинивающую нагрузку на стенки корня по сравнению с неэластичными штифтами.
3. Фактическое совпадение эластичности стекловолоконного штифта и дентина минимизирует риск разрушения корневого канала.
4. Высокая эстетика восстановленного зуба ввиду отсутствия просвечивания штифтов через реставрацию зуба. Материал штифтов светопрозрачен, а цветовой тон близок к эмали и натуральному дентину, поэтому штифты удобно использовать, не прибегая к дополнительным мерам по маскировке.
5. Высокая стабильность ввиду их гомогенности и высокой прочности на изгиб.
6. Надежная адгезия вследствие адгезивного соединения композиционного материала к матриксу эпоксидной смолы штифта, а также наличия плоских, смещенных, упорядоченных ретенционных впадин.
7. Декомпрессия, обусловленная спиралеобразными спусковыми желобками.
8. Сравнительно простая ревизия корневого канала, несмотря на высокие механические показатели.
9. Создание монолитной структуры с твердыми тканями зуба и композитным цементом.
10. Корневые штифты цвета зуба создают новые возможности высокоэстетичного восстановления зубов со значительно разрушенной или фрактурированной наддесневой частью с использованием керамических или композитных коронок [3].
11. Поверхность штифтов не подвергается дополнительной химической обработке на производстве и не требует специальных «фирменных» материалов. Поэтому можно использовать любую адгезивную методику и композитные цементы.
12. Материал штифтов легко обрабатывается, следовательно, можно при помощи алмазного инструмента скорректировать форму и длину штифта в зависимости от клинического случая. При необходимости штифты могут быть легко подогнаны по длине.
13. В экстренном случае штифт легко удаляется из канала при помощи алмазного бора или стальной дрели.
14. Благодаря оптимальным механическим свойствам штифта, давление на зуб равномерно распределяется по зубу и корню.

15. Адгезивное сцепление штифтов придает им дополнительную стабильность [16].

16. Коническая головная часть упрощает процесс создания ядра коронки и обеспечивает высокую стабильность.

17. Диаметр штифтов без головной части совпадает с таковым с головной частью, что позволяет применять одни и те же инструменты и уменьшает затраты.

18. Штифты без головной части идеальны для работы в ограниченном пространстве.

Инструкция по постановке стекловолоконных и углеродных штифтов:

1. Произвести эндодонтическую обработку корневого канала, при необходимости - эндодонтическое лечение. При использовании эвгенолсодержащих корневых материалов, установку штифтов целесообразно производить после полного отверждения эвгеноловых паст, при повторном приеме, для снижения агрессивного воздействия на материал штифта и адгезив [8].

2. С помощью рентгеновского снимка выбрать соответствующий размер штифта. При этом диаметр выбранного штифта не должен превышать трети ширины корня, а его длина $2/3$ длины корня.

3. Разработать корневой канал разверткой соответствующего диаметра. Рабочую длину необходимо установить с помощью эндостопа так, чтобы между концом штифта и дном оставался небольшой зазор.

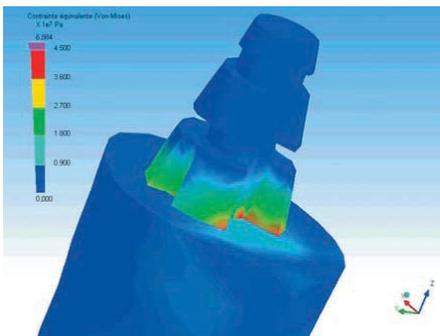
4. Очистить канал, протравить его ортофосфорной кислотой, промыть и высушить, не обезвоживая поверхность канала.

5. Фиксацию штифтов необходимо производить адгезивными материалами, с композитными наполнителями типа BIS-GMA смолы (например, Scotchbond, Panavia F, Calibra, Magic Core Fix). Применимы также современные текучие композиты.

6. Для обеспечения наилучшей адгезии, дальнейшую реставрацию желателно производить рентгеноконтрастными, низкой вязкости, двойного светоотверждения композитными материалами или стеклоиономерами: Compolute, 3M Espe, Bifix QM, VOCO GmbH, Panavia F, Kuraray, Dual Cement Radiopaque, Ivoclar Vivadent, Variolink II, Ivoclar Vivadent, Permalute, Ultradent Products, C & B SuperBond, Morita (используются с порошком), Fuji Plus GC, GC GmbH и т.д. [22]. Реставрационные системы на основе стекловолокна вытесняют с рынка классические металлические штифтовые системы. Показатели прочности, максимально приближенные к дентину и эмали, 100% эстетический успех - позволяют использовать новые материалы во всех направлениях стоматологии (рис. 11).



Стекловолоконные штифты NTI FiberMaster. Низкая концентрация напряжений при воздействии силой 100 N (Ньютон)



Титановые штифты. В этом случае возникают значительные напряжения, возрастает риск поломки штифта или разрушения зуба

Рис. 11. Сравнение напряжений, возникающих под нагрузкой в стекловолоконных и титановых штифтах

Эластичные штифты (пассивные) не являются абсолютной альтернативой металлическим штифтам и, тем более, анкерным (активным); они, в основном, используются для усиления культи зуба после эндодонтического лечения и перед протезированием. Чтобы поставить коронку на разрушенный зуб, его необходимо сначала восстановить с помощью стеклоиономерного цемента или композитного материала. При «прямом» восстановлении необходимо весьма тщательно сформировать все окклюзионные контакты, поскольку восстанавливается полноценная функция зуба [5]. При восстановлении передних зубов, демонстрируемых при улыбке, рекомендуется проведение эстетического восстановления. При этом стоматолог, используя материалы различных оттенков, добивается сходства восстановленного зуба с соседними не только по форме и цвету, но и по другим оптическим свойствам – прозрачность, блеск, опалесцентность и флюоресценция [8].

Согласно литературным данным [19], после obturation корня легче и быстрее завершить восстановление зуба прямой реставрацией, тем более, что культи все равно следует создавать с соблюдением всех правил прямой и полупрямой реставрации. В прямой реставрации возможно сохранение

естественных деформаций зуба под окклюзионной нагрузкой, поэтому соединение между искусственной коронкой и корнем должно быть подвижным. Такой подвижностью обладают стекловолоконный штифт и композит (компомер не имеет необходимой прочности, по крайней мере, первого и второго поколений). Выбор между опорными элементами производится с учетом состояния тканей корня - чем хуже состояние, тем больше показаний в пользу выбора корневой вкладки из композитов.

Аргументы в пользу применения бесштифтовой техники следующие: в естественных зубах нет анатомических структур, напоминающих штифты или вкладки; композит, как и стекловолоконный штифт, «вписывается» в окклюзионные деформации зуба по шейке; ввиду того, что конструкция создается из фрагментов, имеющих оттенки и опакость естественных зубных тканей, можно легче получить требуемый внешний вид реставрируемого зуба, который меняется в зависимости от освещения так же, как и рядом стоящие интактные зубы; композитная вкладка подклеивает стенки корня «на себя», вследствие чего является конструкцией, не опирающейся на корень, а укрепляющей его, что снижает риск раскола корня; композитная вкладка выполняется достаточно быстро, в один визит, одновременно с восстановлением коронки зуба композитом.

Эволюция материалов в стоматологии ориентирована на максимальное сближение физических свойств искусственных материалов с природными. С этой точки зрения наилучшими являются стекловолоконные адгезивные штифты, т.к. они имеют эластичность (13,5 Гпа), близкую к эластичности дентина (14 Гпа). Их механические характеристики подобны характеристикам дентина и композитной реставрации, что полностью гарантирует гомогенную реконструкцию зуба [12]. Адгезия, достигаемая с помощью композитного цемента и адгезивов 5-го поколения, имеет такую величину, что можно судить о создании единой монолитной структуры, выдерживающей как вертикальные, так и боковые нагрузки без разрушения корневой системы [9-11,13]. Однако, получить надежный долгосрочный результат с помощью адгезивных штифтов можно только в случае высокой степени минерализации дентина зуба. Стекло- и углеволоконные штифты позволяют создать единство структуры зуба, материала реконструкции и штифта, и все эти составляющие реконструкции не работают друг против друга. Гибкость материала подобна таковой дентина (в отличие от металлов, например, титана). Современные исследования подтвердили, что только эластичные, а именно углеволоконные и стекловолоконные штифты, изготовленные с помощью современных технологий, обладают сходными со структурой зуба физическими свойствами. Они могут создать надежную биомиметическую конструкцию, решить комплекс эстетических и функциональных реставрационных задач.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алаев А.О. Как выбрать штифты для эндодонтического лечения? Клиническая стоматология 2003; 5: 12-15.
2. Бенаму Л., Сюльтан П., Эльт Р. Корневые штифты: аргументированный выбор. Клиническая стоматология 1998; 3: 14-20.
3. Ванинг Э. Реставрация зубов после эндодонтического лечения. Система RelyX Fiber Post. Дента Блиц 2007; 4 (19): 8-9.
4. Виртуозность в ваших руках. EasyPost - простая и эстетическая система штифтов. ДентАрт 2004; 7: 40-41.
5. Грютцнер А. Физические свойства микроматричного композита. ДентАрт 2000; 3: 41-42.
6. Д'Арканджело К. Адгезивные технологии как основа успешной реставрации зубов. Терапевтическая стоматология 2005; 3: 23-27.
7. Мурадов М.А., Ряховский А.Н., Мамедова Л.А., Терепенчук Е.В. Новый метод восстановления культевой части зуба. Клиническая стоматология 2006;2(38): 16-23.
8. Петрикас А.Ж. Оперативная и восстановительная стоматология. Тверь: 1994.
9. Радлинский С.В. Адгезивная техника искусственных коронок зубов. ДентАрт 1997; 1: 23-31.
10. Радлинский С.В. Реставрация боковых зубов: стратегия и принципы. ДентАрт 1999; 4:30-40.
11. Радлинский С.В. Реставрация зубов и пародонт. ДентАрт 2001; 3:34-40.
12. Ротерманн С. Надежная фиксация штифтов и удобная методика создания культы зуба. Клиническая стоматология 2003; 1: 61-63.
13. Фадеева А.А. и др. Молекулярная физика и термодинамика с основами общей астрономии. М.: 2000.
14. Angmar-Mansson B, Omnell KA, Rud J. Root fractures due to corrosion. Metallurgical aspects. Odontol Rev 1969; 20:245-265.
15. Barry L. Musikant et all. The Fallacies of Non-Metallic Posts.//www.endomail.com
16. Epstein D. Comparasion of the retentive properties of six prefabricated post overdenture attachment systems. J. Prost Dent 1999; 5: 82.
17. Decup F. Restauration semi directe au composite. In: Quitessence du Congres 2000; Paris: ADF 2000; 114.
18. Dreyer-Jorgensen K. Korrosionssproengnin av rodde. Tandlaegebladet 1955; 59:929.
19. Luu K.Q., Richard T.W. Коррозия культы из недорогоценного металла. Квинтэссенция 1993; 3:19-22.
20. Linden L.A. Microscopic observations of fluid flow through cementum and dentin. An in vitro study on human teeth. Odontol Rev 1968; 19:367.
21. Mutobe Y., Maruyama T., Kataoka S. В гармонии с природой: эстетическая реставрация неживого зуба керамикой IPS-Empress. Квинтэссенция (спецвыпуск); 2003; 13: 30-51.
22. Rud J, Omnell Ka: Root fractures due to corrosion. Diagnostic aspects. Scand J Dent Res. 1970; 78:397-403.

23. Silness J. et al. Distribution of corrosion products in teeth restored with metal crowns retained by stainless steel posts. Scand Dent J 1979;37:317-321.

SUMMARY

FLEXIBLE ROOT POSTS

Vadachkoria N., Manjavidze N., Gumberidze N.

Dental Clinic «Royal dent», Tbilisi, Georgia

The article discusses the current state of restoration techniques of root canal treatment. Nowadays, technical progress allows manufacturers to develop flexible fiberglass posts, aspiring not only to an excellent aesthetics and mechanical properties (first of all, in comparison with metal and cast posts), but also to maintenance of their radio density and a wide range of forms. Growth of fiberglass posts popularity testifies to their clinical efficiency that also is confirmed by results of long-term researches. Introduction of fiberglass posts in a dental practice has rendered huge influence on restoration techniques of root canal treatment.

Convincing factors of fiberglass posts superiority provide restoration the appearance similar with the natural dentition; possess close to dentine elasticity; creation of monolithic structure with hard tooth tissues and composite cement, posts, in case of need, can be easily adjusted on length, adhesive linkage of posts gives them additional stability.

Modern researches have confirmed that only elastic, namely carbon fiber and the fiberglass posts made of modern technologies possess similar physical properties, as tooth structure. They can create reliable biomimetic design; solve a complex of aesthetic and functional restoration problems.

Key words: carbon fiber, fiberglass posts, dental practice, root canal restoration.

РЕЗЮМЕ

КОРНЕВЫЕ ЭЛАСТИЧНЫЕ ШТИФТЫ

Вадачкория Н.Р., Манджавидзе Н.А., Гумберидзе Н.Ш.

Клиника «Royal dent», Тбилиси, Грузия

В статье обсуждаются современные методы, материалы и техника реставрации корневого канала зуба. На сегодняшний день технический прогресс позволяет разрабатывать эластичные стекловолоконные штифты, стремясь не только к превосходной эстетике и механическим свойствам (по сравнению с металлическими

и литыми штифтами), но и к обеспечению их рентгеноконтрастности и широкого диапазона форм. Рост популярности стекловолоконных штифтов свидетельствует об их клинической эффективности, что подтверждают результаты долгосрочных исследований. Внедрение в стоматологическую практику стекловолоконных штифтов оказало огромное влияние на методику реставрации эндодонтически леченных зубов.

Преимущественными свойствами стекловолоконных штифтов являются: обеспечение внешнего вида, аналогичного натуральным зубам; близкая к дентину

упругость; создание монолитной структуры с твердыми тканями зуба и композитным цементом. В случае необходимости штифты могут быть легко подогнаны по длине; адгезивное сцепление штифтов придает им дополнительную стабильность. Исследования подтвердили, что только эластичные, а именно углеволоконные и стекловолоконные штифты, изготовленные с помощью современных технологий, обладают сходными со структурой зуба физическими свойствами. Они могут создать надежную биомиметическую конструкцию, решить комплекс эстетических и функциональных реставрационных задач.

DOPLEROGRAPHIC CORRELATES OF HEADACHES ACCOMPANYING THE CHRONIC NASAL AND NASOPHARYNGEAL PATHOLOGY

Buadze G., Khechinashvili S., Beridze M., Khundadze I., Alpaidze M.

Tbilisi State Medical University Clinic

The patients with chronic pathology of nose and nasal accessory sinuses, deformations of the nasal septum, hypertrophic rhinitis and hypertrophy of epipharynx often complain the headaches of different severity and frequency. Until now it is not clear, if they depend on above mentioned diseases. Respiration disturbances that occur in long-lasting nasal and nasopharyngeal pathology can result in chronic hypoxia and in related cerebral circulation disturbances that might become the real cause of involving headaches [1].

The present study aimed at research of above mentioned hypothesis by investigating the cerebral blood flow (CBF) in patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology with accompanying headaches before and after appropriate treatment.

Material and methods. One hundred and six patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology, aged from 6 to 75 years, 57 male and 49 female were investigated prospectively during 1999-2007 at ENT and Neurological departments of the Clinic of Tbilisi State Medical University.

According to the type of pathology patients were classified in 5 groups: adenoid vegetations (30 patients), allergic and vasomotor rhinitis (22 patients), nasal polyps (16 patients), deviation of nasal septum (20 patients), and chronic hypertrophic rhinitis (18 patients). Control consisted of 30 age-matched healthy individuals.

Patients were divided in three age categories: 6 to 18 years (39 patients), 19 to 65 years (38 patients), and 66 to 75 years (29 patients). Neurological assessment was conducted for establishing the character, frequency and clinical course of accompanying headaches.

CBF was studied by means of transcranial Doppler imaging (DWL Multi-Dop T with pulse-wave transducer 2- MHz) in patients and control. Dopplerographic investigations were conducted for three times, before treatment, after treatment and 6 months later.

The clinical course of headaches was estimated by neurologist before treatment, after treatment and 6 months later.

Treatment was performed by surgical interventions (adenotomy, polypotomy, septoplastics, konchotomy) and conservative methods (phonophoresis with corticosteroids, polimerization, antiallergic medications).

Statistical evaluation of obtained data was performed using the computer software SPSS-11.0. Means were calculated by t-paired test. One-way ANOVA analysis was applied to compare the means. Correlations were established by Pearson.

Results and their discussion. From 106 patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology headaches were established in 63 persons (59%). In most of patients

the pain was recurrent and sometimes continuous. Intensity of headaches has been evaluated as mild, moderate, and severe. The headaches were bilateral, bifrontal in 75% of patients and biparietal in 15%, while the 10% complained the changing in site of cephalic pain. None of these patients appeared to have an aura. Nausea and vomiting at the top rate of pain was complained only by 4 patients. Horizontal, low amplitude nystagmus was found in 45%.

Unilateral Babinski sign was found in 12% of patients. Sleep disturbances due to pain intensity were revealed in 65 % of research persons.

The CBF velocity in large intracranial arteries has been evaluated in different age categories. In children and

adolescents aged from 6 to 18 years, the mean blood velocity in middle cerebral artery, anterior cerebral artery, basilar artery was significantly increased against control ($p<0.05$), and the pulsation index (PI) found to be decreased compared to control. In young people and adults aged from 19 to 55 years, the mean blood velocity in middle cerebral artery, anterior cerebral artery, basilar artery also found to be increased compared to control ($p<0.05$), and the pulsation index (PI) found to be decreased compared to age-matched control ($p<0.01$). In patients aged above 55 years, the mean blood velocity in middle cerebral artery, anterior cerebral artery, and basilar artery was elevated against age-matched controls (Table 1). Again, the PI found to be decreased compared to control ($p<0.05$).

Table 1. Comparison of cerebral blood flow velocity in different age groups of patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology accompanied by headaches before and after treatment

CBF velocity (mm/sec) before treatment						
Age groups of patients	Control	Middle cerebral artery	Control	Anterior cerebral artery	Control	Basilar artery
6-15 years	76±12.0	91±1.8*	65±11.0	82±0.8*	54±10.0	65±0.9*
16-65 years	61±9.0	78±1.2*	50±11.0	63±0.6*	41±10.0	52±0.7*
>65 years	45±12.0	60±0.4*	39±11.0	51±0.3*	35±10.0	46±0.9*
CBF velocity (mm/sec) after treatment						
6-15 years	76±12.0	80±4.8	65±11.0	67±2.4	54±10.0	57±2.6
16-65 years	61±9.0	66±4.9	50±11.0	51±1.7	41±10.0	44±1.8
>65 years	45±12.0	47±2.6	39±11.0	43±5.1	35±10.0	35±2.7

Numbers describe means (SD); * $p<0.05$

After appropriate surgical and conservative treatment, patients suffering the chronic nasal and nasopharyngeal pathology accompanied by headaches revealed the normalized indexes of CBF by transcranial dopplerography. The mean blood velocity in middle cerebral artery, anterior cerebral artery, and basilar artery found to be decreased against the previous data ($p<0.05$) and there was no significant difference against control ($p<0.5$). The PI was significantly elevated in comparison with data obtained before treatment ($p<0.05$). Due to conducted treatment the intensity of cephalic pains was significantly decreased in 70% of patients and the additional 30% found to be absolutely free from headaches.

At 6 months after treatment the patients were evaluated again clinically and dopplerographically. Cephalic pains disappeared in 75% of treated patients and 25% noted the significant decrease in pain intensity and frequency ($p<0.05$). The CBF velocity in middle cerebral artery, anterior cerebral artery and in basilar artery in patients of all three age groups did not differ significantly from controlling data ($p<0.5$) (Table 2), and PI was not significantly different from control ($p<0.5$). Negative correlation was found between the intensity of cephalic pains and PI ($r = - 0.31$).

Table 2. Comparison of cerebral blood flow velocity in different age groups of patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology accompanied by headaches and in controls at 6 months after treatment

CBF velocity (mm/sec) at 6 months after treatment						
Age groups of patients	Control	Middle cerebral artery	Control	Anterior cerebral artery	Control	Basilar artery
6-15 years	76±12.0	78±3.2	65±11.0	67±3.6	54±10.0	55±1.7
16-65 years	61±9.0	66±3.1	50±11.0	49±2.9	41±10.0	42±2.3
>65 years	45±12.0	46±2.8	39±11.0	41±6.2	35±10.0	36±3.4

Numbers describe means (SD); $p<0.5$

Long-lasting nasal and nasopharyngeal pathology frequently becomes the cause of respiration difficulties that ultimately may result in blood hypercapnia. In such cases the partial pressure of blood oxygen (paO_2) decreases and partial pressure of blood carbon dioxide ($paCO_2$) slowly increases that is immediately reflected by vascular wall receptors [2]. Thus, it can be supposed that in chronic nasal and nasopharyngeal pathology the optimal supply of oxygen by cerebral blood vessels is compromised and brain tissue can suffer the conditions of chronic hypoxia. Utilization of glucose and oxygen is hampered due to brain tissue hypoxia promotion. Developing metabolic changes in blood are compensated by CBF auto-regulation mechanisms, when brain macro- and microcirculation can be optimized by pronounced vasodilatation, which is developing in arterioles and in capillary network [3]. It is well established that CBF intensification in increasing blood $paCO_2$ conditions, generally is caused by dilatation of large and small pial arteries. As it is proposed, CBF increases by 50% during hypercapnia without major changes in systemic blood pressure [4]. The muscular tone of small pial arteries is regulated by two factors of metabolic control, such as $paCO_2$ and pH, which can counteract in extra cellular space of brain tissue. These two factors usually act independently. Though, there is a preposition of probable cooperation between CO_2 and enzymatic processes regulating the intracellular pH [3]. Metabolites of CO_2 chemical reactions ($-H_2CO_3$, HCO_3^-) are the constant components of blood carbonate buffer system. The interaction stability between these metabolites regulates the intracellular pH level and they are in negative relation with blood plasma CO_2 [4]. The intracellular enzyme, carbonate hydrolase, regulates the speed of CO_2 hydration with formation of HCO_3^- , which appears to be the inverting reaction. The increase of H^+ concentration in intracellular space results in relaxation of vascular smooth muscles. Inhibition of carbonate hydrolase hampers the above described mechanism and the vasodilatation caused by hypercapnia can not be realized [5]. Recently, it was suggested that the exogenous nitric oxide (NO) selectively affects the CO_2 -dependent chemoregulation mechanisms and CO_2 -NO axis represents the key pathway for CBF regulation in humans [6].

In present study the dopplerographic investigations revealed the high blood flow velocity in large intracerebral arteries and significantly decreased pulsation index that indicates to the increased blood supply by large cerebral arteries, vasodilatation in arterioles and capillaries [7]. In all subgroups the typical pattern of dopplerographic investigations appears to be the overloading of venous system.

In conditions of insufficient vasoregulative compensation, the extravascular pressure in brain increases and as a result

the microvascular compensative dilatation occurs. The arteries of Willis circle are overfilled as the blood flow volume in large intracerebral arteries increases, and blood passage to the venous system is complicated [8]. Overloading of venous system may result in intracranial hypertension, which can induce the intensive cranial pains. Meningeal irritation intensifies cephalic pains in dependence with blood chemical content, pH value and accumulation of toxic products [9].

Operational and conservative treatment of chronic nasal and nasopharyngeal pathology improves the nasal breathing. Elevation of blood oxygen partial pressure results in restoration of stable CBF and in facilitation of venous system. Accordingly, the intracranial blood pressure decreases and intensity of headaches diminishes.

Treatment of the chronic nasal and nasopharyngeal pathology can prevent the cephalic pains, and improve the clinical course of accompanying headaches.

REFERENCES

1. Barton CW, Wang ES. Correlation of end-tidal CO_2 measurements to arterial $PaCO_2$ in nonintubated patients. *Ann Emerg Med.* 1994; 23: 560-563.
2. Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, et al. Interaction of carbon dioxide and sympathetic nervous system activity in the regulation of cerebral perfusion in humans. *Hypertension* 2000; 36: 383-388.
3. Lee HW, Caldwell JE, Dodson B, et al. The effect of clonidine on cerebral blood flow velocity, carbon dioxide cerebral vasoreactivity, and response to increased arterial pressure in human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 553-558.
4. Artru AA. Partial preservation of cerebral vascular responsiveness to hypocapnia during isoflurane-induced hypotension in dogs. *Anesth Analg.* 1986; 65: 660-666.
5. Traystman RJ. Regulation of cerebral blood flow by carbon dioxide. In: Welch KMA, Caplan RL, Reis JD, et al. eds. *Primer on Cerebrovascular Diseases.* New York: Academic Press; 1997: 55-58.
6. Lavi S, Egbarya R., Lavi R, Jacob G. Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans chemoregulation versus mechanoregulation. *Circulation* 2003; 107:1901.
7. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982; 57: 769-774.
8. Novak V, Novak P, Spies JM, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension. *Stroke.* 1998; 29: 104-111.
9. Vajkoczy P, Hubner U, Horn P, et al. Intrathecal sodium nitroprusside improves cerebral blood flow and oxygenation in refractory cerebral vasospasm and ischemia in humans. *Stroke.* 2000; 31: 1195-1197.

SUMMARY

DOPLEROGRAPHIC CORRELATES OF HEADACHES ACCOMPANYING THE CHRONIC NASAL AND NASOPHARYNGEAL PATHOLOGY

Buadze G., Khechinashvili S., Beridze M., Khundadze I., Alpaidze M.

Tbilisi State Medical University Clinic

The present study aimed at research of cerebral blood flow in patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology with accompanying headaches before and after appropriate treatment.

One hundred and six patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology, aged from 6 to 75 years, 57 male and 49 female have been investigated. According to the type of nasal and nasopharyngeal pathology patients were classified in 5 groups, and were divided in three age categories: 6 -18 years (39 patients), 19- 65 years (38 patients), 66-75 years (29 patients). Headaches were estimated by neurologist before appropriate surgical and conservative treatment, after treatment and 6 months later. Cerebral blood flow was studied before treatment, after treatment and 6 months later by means of Transcranial Dopplerography. Control consisted of 30 age-matched healthy persons. Chronic headaches were established in 63 patients (59%). In all age categories the mean blood velocity in middle cerebral artery, anterior cerebral artery, basilar artery was significantly increased against control ($p<0.05$), and pulsation index (PI) found to be decreased compared to control. After treatment blood flow velocity in the middle cerebral artery, anterior cerebral artery and in basilar artery in all age groups did not differ significantly from control ($p<0.5$), and PI was significantly elevated against previous data ($p<0.05$). Cephalic pains disappeared in 75% of treated patients and 25% noted the significant decrease in pain intensity and frequency. Treatment of chronic nasal and nasopharyngeal pathology can prevent the certain kind of cephalic pains, and improve the clinical course of accompanying headaches.

Key words: chronic nasal pathology, nasopharyngeal pathology, headaches, cerebral blood flow.

РЕЗЮМЕ

ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ПАТОЛОГИЮ НОСА И НОСОГЛОТКИ

Буадзе Г.Д., Хечинашвили С.Н., Беридзе М.З., Хундадзе И.И., Алпаидзе М.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, университетская клиника им. С.Н. Хечинашвили

Целью исследования явилось изучение церебрального кровообращения у пациентов с хронической патологией носа и носоглотки с сопутствующими головными болями до и после соответствующего лечения.

Исследованы 106 больных с хронической патологией носа и носоглотки в возрасте от 6 до 70 лет, из них 57 мужчин и 49 женщин. В зависимости от патологии пациентов разделили на 5 групп и выделили три возрастные категории: 6-18 лет (39 больных), 19-65 лет (38 больных), 66-75 лет (29 больных). Головные боли оценивались неврологом до и после соответствующего хирургического и консервативного лечения, и спустя 6 месяцев. Одновременно, изучали церебральное кровообращение транскраниальной доплерографией. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев соответствующего возраста.

Хронические головные боли были обнаружены у 63-х (59%) пациентов. Во всех возрастных категориях средняя скорость кровотока в средней мозговой, передней мозговой и базилярной артериях была значительно повышена по сравнению с контролем ($p<0.05$). Пульсовой индекс понижен по сравнению с контролем. После лечения скорость кровотока в средней мозговой, в передней мозговой и базилярной артериях во всех возрастных группах не отличалась от контроля ($p<0,5$), пульсовой индекс был значительно повышен по сравнению с первичными данными ($p<0,05$). Головные боли исчезли у 75% больных, у 25% больных отмечалось существенное снижение интенсивности и частоты головных болей. Лечение хронической патологии носа и носоглотки может предотвратить появление головных болей или существенно облегчить их клиническое течение.

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДЕРМАТОФИТИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Агазде М.М.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра дерматовенерологии, Баку

В последнее время заболеваемость дерматофитиями имеет тенденцию постоянного роста чему способствует увеличение в возрастной структуре населения лиц пожилого и старческого возраста, среди которых число больных дерматофитиями достигает 50%. Большая часть случаев заболевания сегодня приходится на микозы стоп и онихомикозы. При этом официальная статистическая картина заболеваемости может отличаться от реальной, поскольку значительная часть больных избегает обращения в медицинские центры [4-6].

Дерматофиты, являясь довольно активными патогенами, способными разрушать кератиновые субстанции, гораздо чаще внедряются в изначально поврежденные участки кожи или ногтевые пластинки [1,2]. Следует отметить, что за последние десятилетия среди возбудителей микотической инфекции произошло изменение соотношения в сторону большего распространения *Trichophyton rubrum*, на долю которого приходится от 65 до 90% из числа всех дерматофитов, вызывающих микозы [3].

По распространенности дерматофитий в зависимости от возраста и пола имеется множество спорных вопросов; по сей день нерешенным является вопрос о частоте их высеваемости при различных заболеваниях гладкой кожи. Известно, что любой патологический процесс микробной этиологии развивается только при определенном количественном накоплении патогенов, поэтому выяснение количественных аспектов распространенности дерматофитий является весьма актуальной проблемой.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение динамики распространения дерматофитий в Азербайджане.

Материал и методы. Нами изучалась распространенность дерматофитий по материалам официального статистического отчета Министерства Здравоохранения Азербайджана за 2004-2006 гг. по республике в целом и отдельно по г. Баку, утвержденным Государствен-

ным статистическим комитетом Азербайджана от 04.12.2000 г., приказом № 72/5.

В исследовании применялись методы ретроспективного эпидемиологического анализа распространения дерматофитий в Республике. Распространенность и заболеваемость дерматофитией в зависимости от локализации определялась посредством анализа историй болезни за трехлетний период. Изучалась общая распространенность (число зарегистрированных случаев), заболеваемость (число случаев, впервые выявленных в году) и заболеваемость, выявленная при диспансеризации. Показатели рассчитывались в абсолютных значениях.

Результаты и их обсуждение. Известно, что без полного, точного и оперативного учета случаев грибковых заболеваний различной локализации по республике изучение распространения дерматофитий невозможно. Постоянный учет случаев заболеваемости трихофитией, микроспорией и микозами стоп позволяет оценить эпидемиологическую ситуацию как на территории любого субъекта республики, так и республики в целом.

За 3-летний период наблюдалось волнообразное изменение числа зарегистрированных случаев дерматофитий. Необходимо отметить, что, несмотря на общую тенденцию снижения числа зарегистрированных больных дерматофитиями, уровень заболеваемости населения в интенсивных показателях остается достаточно высоким, что свидетельствует о значительном резерве грибковых заболеваний среди населения. При этом соотношение уровня заболеваемости разными микозами является различным.

Первое место занимают микозы стоп, уровень заболеваемости которыми был самым высоким в 2004 г., составив 294 случая в год по г. Баку и 3042 - по республике. В последующие годы произошло значительное снижение заболевания - 152 случая в год по г. Баку и 1962 - по республике в 2005 году; в 2006 году - 197 случаев в год по г. Баку и 2092 - по республике в целом (таблица 1).

Таблица 1. Показатели случаев заболеваемости дерматофитами за 2004-2006 гг. в Азербайджане (абс.)

Наименование заболевания	2004		2005		2006	
	Республика	Баку	Республика	Баку	Республика	Баку
Трихофития	556	54	546	30	682	59
Микроспория	92	59	69	23	76	38
Микозы стоп	3042	294	1962	152	2092	197
Др. поверхностные микозы	2716	218	3278	201	3926	679

Тенденция снижения числа зарегистрированных больных микозами стоп аналогична таковой при других дерматофитах. Если в 2004 г. по республике было зарегистрировано 556 больных трихофитией, а по г. Баку - 54, то в 2005 г. было зарегистрировано 546 больных трихофитией по республике, 30 больных - по г. Баку. В 2006 г. число зарегистрированных больных несколько увеличилось как по республике, так и по г. Баку - 682 и 59 случаев в год, соответственно.

Выявлена тенденция к значительному снижению уровня заболеваемости дерматофитией в структуре дерматологической патологии республики: в 2004 г. уровень заболеваемости дерматофитией составил

48% случаев от общего числа заболеваний, 2005 году этот уровень снизился до 17,7% случаев с последующим снижением уровня заболеваемости до 14,3% случаев в 2006 году.

Дерматофитии, включая микозы стоп, составили значительную долю в дерматологической патологии (48%) только в 2004 году. Заболеваемость чесоткой по рангу встречаемости выходит на второе место, уступая только всем другим поверхностным микозам кожи, взятым вместе.

Абсолютные значения зарегистрированных случаев дерматологической патологии, в том числе и дерматофитов, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Структура дерматологических патологий в Азербайджане за 2004- 2006 гг. (абс.)

Наименование заболевания	2004 год	2005 год	2006 год
Другие поверхностные микозы	2716	3278	3926
Чесотка	1335	2577	2850
Дерматофитии	3744	1259	1128
Всего	7795	7114	7904

При изучении частоты зарегистрированных случаев дерматофитий за 2004-2006 гг. по Азербайджану и по г. Баку в отдельности было установлено, что микоз стоп является преобладающим среди всех диагнозов дерматофитий. Второе место по частоте занимает трихофития, третье - микроспория.

Таким образом, в отношении взрослого населения следует признать микоз стоп основной формой дерматофитии в республике, «лидером» дерматологической заболеваемости.

Изучение динамики распространения дерматофитий в республике выявило устойчивую тенденцию к снижению случаев трихофитий, микроспорий и микозов стоп из года в год с некоторыми годовыми колебаниями. Основными причинами, влияющими на снижение числа регистрируемых больных дерматофитиями, являются: 1) неполная регистрация больных коммерческими медицинскими структурами и частнопрактикующими врачами, 2) появление высокоэффективных препаратов, в том числе системного действия (ламизил, орунгал), которые способствуют не только более эффективному излечению больных, но и увеличению числа больных, лечащихся самостоятельно, не прибегая к помощи врачей; 3) снижение числа активно выявленных больных при всех видах профилактических обследований, особенно в очаге заболевания. Однако, показатель уровня заболеваемости дерматофитами остается достаточно высоким, поддерживаемый значительным резервом грибковых заболеваний среди населения.

Высокий уровень заболеваемости дерматофитами обусловлен, в основном, заболеваемостью населения микозами стоп. Сложившаяся эпидемиологическая ситуация характеризуется высокой напряженностью и может привести в последующие годы к потенциальному увеличению заболеваемости как взрослого, так и детского населения.

С целью дальнейшего снижения уровня заболеваемости органами и учреждениями здравоохранения республики необходимо усиление профилактических мероприятий, особенно в очагах заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бучинский О.И., Сергеев А.Ю., Мокина Е.В., Сергеев Ю.В. Эпидемиологический проект «Горячая линия»: первые результаты. Проблемы медицинской микологии 2002; 4 (2): 85.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. М.: Изд. «Бином»; 2003: 242.
3. Ellabib MS, Khalifa Z, Kavanagh K. Dermatophytes and other fungi associated with skin mycoses in Tripoli, Libya. Mycoses 2002;45:101-4.
4. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. Lancet 2005; 366: 1013-1025.
5. Rinaldi MG. Dermatophytosis: Epidemiological and microbiological update. J Am Acad Dermatol 2000; 11(43): 120-124.
6. Sergeev A.Y., Gupta A.K., Sergeev Y.V. The Scoring Clinical Index for dermatophytosis (SCIO Index). Skin Therapy Letter 2002; 7: 6-7.

SUMMARY

DISTRIBUTION DYNAMICS OF DERMATOPHYTOSIS IN AZERBAIJAN

Agazade M.

Department of dermatovenerology Azerbaijan Medical University, Baku

The study deals with the problem of the dermatophytosis in Azerbaijan, with regard to their etiologic and epidemiologic aspects. The information from 2004-2006 was obtained from official statistical report of Ministry of Health of Azerbaijan. From the data collected, the changes in cases of dermatophytosis were observed. The majority of cases were athlete's foot. In 2004 here were 294 cases of athlete's foot per year in Baku and 3042 in the rest of the country. The diseases declined and in 2005 there were 152 cases of athlete's foot in Baku per year and 1962 in the rest of the country; in 2006 – 197 cases of athlete's foot and 2092 cases in the rest of the country per year. The cases of dermatophytosis in Azerbaijan showed a tendency to decline. In 2004 the frequency of dermatophytosis was 48% of all cases of dermatological pathology; in 2005 the indices declined up to 17,7% of cases; in 2006 up to 14,3% cases.

Key words: athlete's foot, dermatophytoses, dermatophytosis, a dermatological pathology, epidemiology in Azerbaijan.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДЕРМАТОФИТИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Агазаде М.М.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра дерматовенерологии, Баку

Нами изучена распространенность дерматофитий по данным официального статистического отчета Министерства Здравоохранения Азербайджана за 2004-2006 гг. по республике в целом и отдельно по г. Баку. За 3-летний период наблюдалось волнообразное изменение числа зарегистрированных случаев дерматофитий: первое место занимают микозы стоп, уровень заболеваемости которыми был наиболее высоким в 2004 г., составив 294 случаев заболевания в год по г. Баку и 3042 - по республике в целом. В последующие годы произошло значительное снижение показателя, который в 2005 г. составил 152 случая в год по г. Баку и 1962 - по республике; в 2006 г. - 197 случаев заболевания в год по г. Баку и 2092 - по республике. Выявлено, что уровень дерматофитий в структуре дерматологической патологии республики проявляет тенденцию к значительному снижению показателей: в 2004 г. частота заболеваемости дерматофитией составила 48% случаев от общего числа заболеваний; в 2005 г. этот показатель снизился до 17,7% случаев с последующим снижением уровня заболеваемости до 14,3% случаев в 2006 г. Дерматофитии, включая микозы стоп, составили значительную долю в дерматологической патологии (48%) только в 2004 г.

АВЕН – 50 И ЭБАСТИН В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ФОТОДЕРМАТОЗОВ

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

Полагают, что жизнь на суше возникла только после того, как в атмосфере сформировался озоновый слой, поглощающий часть ультрафиолетовых (УФ) лучей. В процессе эволюции у разных видов животных и растений сформировались сходные защитные реакции, включающие такие компоненты как пигменты, поглощающие УФ-излучение, вещества, блокирующие реакции с участием свободных радикалов (антиоксиданты), а также ферментные системы, участвующие в репарации поврежденных структур клеток (ДНК-полимераза и др.). Все больше людей проводят летние

отпуска в жарких странах с повышенной инсоляцией, при этом плохо представляя отрицательное влияние неумеренного воздействия солнечных лучей на кожу и организм в целом, даже не подозревая о том, что загар – это комплексная защитно-приспособительная реакция организма, направленная на защиту кожи от УФ-излучения.

Различают следующие диапазоны УФ – излучения: УФС (UVC) - коротковолновое УФ -излучение (длина волны 100-280 нм), оказывающее наиболее выражен-

ное повреждающее действие, однако, не достигающее поверхности Земли, задерживаясь озоновым слоем атмосферы.

УФВ (UVB) - средневолновое УФ-излучение (длина волны 280 -320 нм), проникает через роговой слой кожи и достигает шиповатого слоя эпидермиса, способно достаточно сильно повреждать кожу, однако, его проникновение задерживается одеждой.

УФА(UVA) - длинноволновое УФ-излучение (УФА 11 - длина волны 320 -340 нм; УФА 1 – длина волны 340-400 нм), не поглощаются озоновым слоем, достигают сосочкового и сетчатого слоев дермы, вызывая деструкцию коллагеновых и эластических волокон. Поглощение квантов света вызывает образование свободных радикалов. В первую очередь повреждающему воздействию УФ-излучения подвергаются белки и нуклеиновые кислоты, затем повреждаются липидные структуры. Увеличение активности металлопротеиназ является фактором, вызывающим дегенеративные изменения в дерме (повреждаются коллагеновые и эластические волокна, т.н. актинический эластолиз). Повышенная чувствительность к УФ-излучению вызывает развитие фотодерматозов. Это большая и неоднородная по клинической картине группа кожных болезней, в основе патогенеза которых лежат иммуноопосредованные реакции. Так, развитие фототоксических реакций обусловлено наличием в коже химических веществ, которые при взаимодействии с квантами света вызывают неадекватную реакцию кожного покрова по типу «солнечного ожога» при минимальном пребывании на солнце. В основе фотоаллергических реакций лежит образование фотоантигена, способного запускать иммунные реакции, аналогичные таковым при банальных аллергодерматозах.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось установление эффективности и целесообразности сочетанного использования фотозащитного средства АВЕН-50 и антигистаминного препарата эбастин (кестин) в лечении дерматозов, представляющих разновидность фотоаллергических реакций (солнечная крапивница, солнечная эритема, солнечная экзема).

Материал и методы. Под наблюдением находились 50 больных (28 женщин и 22 мужчин в возрасте от 14 до 70 лет): 15 – с солнечной крапивницей, 20 – с солнечной эритемой, 15 – с солнечной экземой.

Давность заболевания - от 1 до 20 лет. Сопутствующая патология выявлена у 23-х (46%), у 14-и (28%) из них патология желудочнокишечного тракта. В комплекс лечения 50-и больных включили препарат эбастин (кестин), («NYCOMED», Австрия), который является препаратом – блокатором Н-1 рецепторов второго

поколения [1,4]. После приема внутрь, выраженное противоаллергическое действие начинается спустя 1 час и, согласно инструкции по медицинскому применению, продолжается в течение 48-и часов. После 5-дневного курса лечения эбастином антигистаминная активность препарата сохраняется в течение 72-х часов. После приема внутрь быстро всасывается и почти полностью метаболизируется в печени, превращаясь в активный метаболит каребастин. Исследованиями доказано, что фармакокинетика эбастина у молодых и пожилых пациентов не имеет существенных различий. Нет необходимости снижать дозу препарата и у больных, страдающих печеночной недостаточностью. Препарат назначали ежедневно по 10 мг в течение 10-и дней. У больных с солнечной крапивницей на открытых участках тела (лицо, разгибательная поверхность верхних конечностей, область декольте) клинически отмечались зуд, эритема, уртикарные элементы. Солнечная крапивница развивалась по немедленному типу и в очень редких случаях спустя 18-72 часов. В случае солнечной эритемы патологический кожный процесс локализовался на тех же участках и ограничивался разлитой эритемой. У пациентов с солнечной экземой клинически наблюдалась классическая картина заболевания в виде распространенных очагов эритемы с четкими границами округлой формы, покрытых серозными и геморрагическими корками, везикулами. Интенсивность зуда у всех пациентов была значительной. Для определения некоторых показателей неспецифической реактивности у наблюдаемых больных, нами использована кожная проба с трепановой синью по Кавецкому Р.Е. [1,7]. Как известно, кожа состоит из волокнистой и неоформленной соединительной ткани с достаточным количеством клеточных элементов активной мезенхимы. Если учесть массу кожного покрова, то становится понятным его значение при многих иммунологических и аллергических реакциях организма. Последнее диктует необходимость изучения функционального состояния соединительной ткани с помощью кожных проб. Наибольшее распространение среди них получила кожная проба с трепановой синью, основанная на том, что при введении коллоидной краски в кожу она поглощается клеточными и неклеточными элементами соединительной ткани. В зависимости от активности и функционального состояния данной системы, зона распространения краски и образующегося при этом синего пятна на коже неоднородная. При активном состоянии элементов соединительной ткани пятно увеличивается, а при угнетенном - уменьшается. Пробу производят по предложенной Кавецким Р.Е [1,7] методике и вычисляют дермальный коэффициент при помощи таблиц В.В. Туранова [7].

В качестве фотозащитного средства нами использован фотопротектор «АВЕН – 50». На огромном рынке

фотозащитных средств (ФЗС) особенный интерес вызывает их последнее поколение марки Авен («Пьер Фабр Дермокосметик», Франция) [3]. Новая формула, предлагаемая лабораториями «Авен», включает такие ингредиенты, которые обеспечивают продолжительную защиту от всего максимально широкого спектра УФ-лучей, а также от образования свободных радикалов [9,10]. Важным компонентом всех ФЗС этой марки является термальная вода авен, которая входит в состав всех ФЗС, выпускаемых этой лабораторией: спреев, лосьонов, кремов и эмульсий. Термальная вода авен обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и другими свойствами, повышающими естественные защитные системы кожи благодаря своему уникально сбалансированному составу (нейтральная рН - 7.5, низкая минерализация - 207 мг/л, достаточная концентрация бикарбонатов кальция, магния, кремния и различных микроэлементов: цинка, кадмия, меди [2,3,5,9]. Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства обусловлены воздействием на такие процессы, как активация Т-лимфоцитов, увеличение продукции гамма-интерферонов и интерлейкина-2, вместе со снижением продукции интерлейкина-4 [3]. Под влиянием термальной воды авен повышается пролиферация макрофагов, улучшаются свойства фибробластов, их способность к адгезии [2,3]. Благодаря воздействию термальной воды авен улучшаются и интенсифицируются репаративные процессы ДНК в кератиноцитах, которые особенно подвержены влиянию УФ-излучения [5,6]. Весьма значимым и полезным качеством термальной воды авен является выраженная активность в отношении свободных радикалов, так как под ее действием значительно снижается их содержание в коже [8,11].

Термальная вода авен блокирует «цепную реакцию» за счет торможения образования гидроксил-радикалов и супероксид-радикалов, препятствуя тем самым их разрушительному действию на биологические мембраны и ДНК [2].

В комплексном лечении больных с фотодерматозами нами использован препарат SPF 50+, предназначенный для светлой и фоточувствительной кожи (1.11 фототипы). Солнцезащитные средства с SPF 50+ снижают риск фотосенсибилизации, рекомендуются при наличии фотодерматозов и для их профилактики, а также во время пребывания в регионах с экстремальной инсоляцией. В состав фотозащитных средств авен входят тиносорб-М и тиносорб-С. Эти компоненты сочетают в себе свойства как фотоэкранов, так и фильтров. Мутагенный эффект УФ реализуется путем образования свободных радикалов, которые опосредованно индуцируют повреждение ДНК. В состав фотозащитных средств лаборатории Авен входит претокферил - фотостабильный предшественник витамина Е, компенсирующий потери

витамина Е под действием радиации и усиливающий увлажняющий барьер кожи, препятствуя тем самым развитию фотодерматозов и процессов фотостарения. Большое значение имеет комфортность ощущений при нанесении ФЗС на кожу.

Результаты и их обсуждение. У больных с фотоаллергическими реакциями (солнечная крапивница, солнечная эритема, солнечная экзема) при проведении комплексного лечения, включающего препарат эбастин и ФЗС, интенсивность зуда снижалась к 2-3-м суткам, исчезновение зуда отмечалось на 5-10-е сутки. У 12-и из 15-и больных солнечной крапивницей при приеме эбастина интенсивность зуда снизилась к 3-5 суткам, а у 2-х - к 7-8-м суткам, у одного больного она оставалась без изменений. По окончании приема препарата, т.е. спустя 10 дней, зуд исчез у 75% больных солнечной крапивницей, его интенсивность уменьшилась у 20%, зуд сохранился у 5%. Из 20-и больных солнечной эритемой у 17-и при приеме эбастина интенсивность зуда снизилась на 5-10-е сутки, у 2-х - на 7-8-е сутки, спустя 10 дней зуд исчез у всех больных. Из 15-и больных с солнечной экземой при приеме эбастина интенсивность зуда снизилась на 3-5-е сутки у 7-и больных, а у 3-х - на 7-8-е сутки, спустя 10 дней зуд исчез у 85%. Комплексное лечение больных солнечной экземой предусматривает проведение предварительной местной терапии с использованием местных антисептических препаратов, снимающих мокнущие. Анализируя общие результаты применения эбастина в дозе 10 мг ежедневно в течение 10-и дней у больных фотоаллергическими реакциями мы установили, что исчезновение зуда произошло у 43-х (87%) пациентов, зуд сохранился у 5-и (20%). Побочные действия: головная боль, сухость во рту, сонливость, боли в животе, диспепсия, тошнота, астения, бессонница, риниты, синуситы у больных наблюдаемой группы не отмечались.

Таким образом, антигистаминные препараты занимают значимое место в фармакотерапии фотоаллергических реакций, влияя на гистамин - медиатор всех, без исключения, симптомов аллергии. Антигистаминные препараты второго поколения, принципиально отличающиеся от препаратов первого поколения, не вызывают нежелательных побочных эффектов, обладают пролонгированным действием, могут применяться вне зависимости от режима питания. ФЗС марки Авен, предназначены для разных типов кожи, способны удовлетворить самые разнообразные потребности пациентов, в том числе в отношении профилактики возникновения и обострения фотоаллергических реакций (солнечная крапивница, солнечная эритема, солнечная экзема). Немаловажным для потребителя ФЗС марки Авен является пото- и водостойчивость ее формулы. Как показали результаты кожной пробы с исполь-

зованием трепановой сини по Кавецкому Р.Е. у наблюдаемых нами больных с фотоаллергическими реакциями до проведения комплексного лечения с использованием антигистаминного препарата второго поколения эбастина и фотозащитного средства Авен-50, дермальный коэффициент был значимо низким (в среднем, 1-2 см²). В тоже время, после проведенного комплексного лечения больных с указанными дерматозами, наблюдалось значительное увеличение дермального коэффициента, что свидетельствует о восстановлении активности элементов соединительной ткани (5-7 см²).

Эффективность и хорошая переносимость данного комплексного метода лечения фотодерматозов диктует его широкое использование в дерматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: Изд. ООО «Полиграф Плюс»; 2006.
2. Катунина О.Р., Д.Л.Ротин Профилактика фотодерматозов и фотостарения при помощи современных фотозащитных средств Клинический дерматол. венерол 2008; 2: 72 -76.
3. Монахов С.А. Средства лечебной косметики Авен в практике дерматолога Клинический дерматол и венерол 2007; 4: 1-4.
4. Никулин Н.К., Пантелеева Г.А. Опыт применения кестина при аллергических дерматозах. Российский журнал кожных и венерологических болезней 2004; 4: 28 -31.
5. Олисова О.Ю. Роль фотозащитных средств в дерматологической практике Клинический дерматол венерол 2003; 1: 37-40.
6. Суворова К.Н., Корсунская И.М. Профилактика фоточувствительных дерматозов. Российский журнал кожных и венерологических болезней 2002; 3: 65-66.
7. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. Киев: «Здоровья»; 1978.
8. Cole C. Sunscreen protection in the ultraviolet A region how to measure the effectiveness Photodermatol Photoimmunol Photomed 2001; 17: 2-10.
9. Diffey B.L., Tanner P.R., Matts P. J., Nash J. F., In vitro assesment of the broad -spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. J Am Acad Dermatol 2000: 43; 1024-1035.
10. Poon T.S., Barnetson R.S., Halliday G.M. Pervntnion of immunosuppression by sunscreens in humans is unrelated to protection from erythema and dependet on protection from ultraviolet a in the face of constant ultraviolet B protection . J Invest Dermatol 2003: 121; 184-190.
11. Thompson S.C., Jolley D., Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. N Engl J Med 1993; 329: 1147-1151

SUMMARY

AVENE-50 AND EBASTINE IN TREATMENT AND PREVENTION OF PHOTODERMATOSIS

Tsiskarishvili N.V., Tsiskarishvili N.I.

Department of Dermatology and Venereology, Tbilisi State Medical University

The clinical efficacy of antihistaminic preparation “Kestine” (Ebastine) in combined treatment of 50 patients suffering from photo-allergic dermatosis (15 - solar urticaria, 20 - solar erythema and 15 - solar eczema) are evaluated. Kestine in dosage of 10 mg a day was prescribed in duration of 10 days. Itch disappearance was observed in 87% of patients, reduction of itching - in 10% and in 3% of patients an itch was remain. Photo protector Avene-50 as sunburn preparation, assigned for different type of skins, has been used. This preparation fit for different demands (including prevention of both beginnings and exacerbation of photo allergic reactions) of patients. Water- and sweat-resistance of Avene-50 formula has been taken in account. Treatment caused increasing of some indices of non specific reactions (Kavetski skin test) that confirms recovery of conjunctive tissue elements’ activity. Efficacy and safety of this combined method of photodermatosis treatment allow us to use it widely in dermatologic clinic.

Key words: photo-allergic dermatosis, solar eczema, solar urticaria, solar erythema, photodermatosis treatment, antihistaminic preparation.

РЕЗЮМЕ

АВЕН – 50 И ЭБАСТИН В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ФОТОДЕРМАТОЗОВ

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

Оцениваются клинические результаты эффективности антигистаминного препарата эбастин (кестин), использованного в комплексном лечении 50-и больных фотоаллергическими дерматозами (15 - солнечной крапивницей, 20 - солнечной эритемой, 15 - солнечной экземой). Эбастин в дозе 10 мг назначали ежедневно в течение 10-и дней. Исчезновение зуда отмечено у 87%, уменьшение зуда – у 10%, зуд сохранился у 3% больных. В качестве фотозащитного средства использован фотопротектор Авен -50, предназначенный для разных типов кожи, способный удовлетворить самые разнообразные потребности пациентов, в том числе в отношении профилактики возникновения и обострения

фотоаллергических реакций. При назначении препарата Авен-50 учитывались пото- и водоустойчивость его формулы. В результате проведенного лечения больных отмечалось повышение некоторых показателей неспецифической реактивности (кожная проба по Кавецкому),

что свидетельствует о восстановлении активности элементов соединительной ткани. Эффективность и хорошая переносимость данного комплексного метода лечения фотодерматозов диктует широкое его использование в дерматологической практике.

ФОТОТЕРАПИЯ УЗКОГО СПЕКТРА 311 НМ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НОГТЕЙ

Цискаришвили Н.В., Дундуа М.М., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

На сегодняшний день в терапии дерматозов наиболее широкое распространение получило применение неионизирующего электромагнитного излучения - фототерапия (светолечение). Под термином «фототерапия» подразумевается использование с лечебной и профилактической целью электромагнитных колебаний инфракрасной, видимой и УФ-части спектра [3,11,13]. Средневолновое УФВ-излучение узкого спектра 310-315 нм с максимумом эмиссии 311 нм - УФВ 311 нм по сравнению с ПУВА-терапией и селективной фототерапией дает меньше побочных эффектов (эритема, отек, гиперплазия, пигментация, истощение клеток Лангерганса и др.). Благодаря более низким кумулятивным дозам снижается риск онкогенеза. Результаты существующих исследований демонстрируют более высокую эффективность УФВ-излучений 311 нм, нежели широкополосного УФВ с лучшим соотношением риск/польза. В Европе УФВ-излучение 311 нм практически полностью заменило широкополосное УФВ [10]. Механизм действия УФВ-излучения 311 нм до конца не ясен. Вследствие ограниченного проникновения в кожу, прямые эффекты УФВ-излучения 311 нм, в основном, ограничены клетками эпидермиса и сосочкового слоя дермы и связаны с эпидермальным уменьшением количества клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов. В коже УФВ-излучение 311 нм взаимодействует с ДНК и уроганиновой кислотой, изменяя активность антигенпредставляющих клеток [8,9,12]. При псориазе УФВ-излучение 311 нм оказывает иммунорегулирующее действие, нормализуя баланс воспалительных (интерлейкин ИЛ -2, ИЛ -6, ИЛ -8, интерферон-гамма) и противовоспалительных (ИЛ -10) цитокинов. В то же время, имеются противоречивые данные относительно системного или локального действия

УФВ-излучения 311 нм. Показано влияние УФВ-излучения на экспрессию 116-и генов при псориазе, в том числе, на кальций-связанные протеины, маркеры дендритных клеток, гены фактора некроза опухоли-альфа, матричные металлопротеиназы. УФВ-излучение 311 нм индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов и кератиноцитов в коже, снижает миграцию Т-лимфоцитов из крови в кожу за счет уменьшения экспрессии cutaneous lymphocyte-associated antigen и других молекул адгезии, индуцирует синтез в коже кальцитриола (25-дигидропроксивитамин D3), который оказывает антипролиферативное и пролиферативное действие на кератиноциты. Эффективность лечения псориаза впервые продемонстрировал еще в 1988 г. Green С. и соавт [11]. Также эффективна локальная фототерапия 311 нм ладонно-подошвенного псориаза. По сей день, не решен вопрос относительно эффективности узкополосной фототерапии при псориазическом поражении ногтей [1,2,4].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования являлась оценка эффективности применения фототерапии узкого спектра в 311 нм в лечении псориазического поражения ногтей.

Материал и методы. Под наблюдением находились 25 больных (15 мужчин и 10 женщин в возрасте от 10 до 65 лет, с давностью заболевания от 1 до 15 лет) Клинические проявления псориазической ониходистрофии (ПО) были весьма разнообразны. В исследование целенаправленно были включены пациенты с минимальными кожными проявлениями, а порой и без таковых. В 7-и случаях отмечалась наиболее известная классическая форма ПО - наперстковидный

псориаз ногтей [5] (*onychchia psoriatica punctata* или *psoriasis unguium punctata*), проявляющийся в виде симптома наперстка (СН). Клинически эта дистрофия выражалась в появлении на поверхности ногтя мелких точечных вдавлений, ямок диаметром 0,5-2 мм. Точечные углубления на поверхности ногтевой пластинки варьировали по количеству, форме, глубине и размерам. Ногтевые ямки располагались в произвольном порядке или группами вдоль продольных линий, а иногда и крест-накрест, напоминая наружную поверхность наперстка [7]. Подобные СН изменения могут возникать при экземе, красном плоском лишае, болезни Девержи и других хронических дерматозах. Однако, упорядоченное расположение ямок, их большая глубина, более выраженная болезненность при надавливании на дно ямки, служили дифференциальными диагностическими признаками именно псориазического происхождения СН. В 10-и случаях наблюдалась не менее известная ониходистрофия при псориазе (*onycholysis psoriatica*) - онихолизис (ОЛ). Клинически картина псориазического ОЛ мало отличается от ОЛ травматического или инфекционного происхождения. Единственным отличием является безболезненное и постепенное отделение ногтевой пластинки от ложа, без предшествующих воспалительных явлений. Как правило, отделение ногтя начиналось с дистального края, но в 4-х случаях встречался также латеральный и центральный ОЛ. В наших случаях доминировал частичный ОЛ. В остальных 8-и случаях наблюдались подногтевые геморрагии (ПГ) - *haemorrhages subunguales*. В 5-и случаях клиническая картина соответствовала «подногтевой псориазической эритеме» - наличие розовых или красных пятен разной величины неправильных очертаний, просвечивающих сквозь ногтевую пластинку - «масляные пятна». Другая разновидность ПГ при псориазе проявлялась в виде просвечивающих сквозь толщу ногтевой пластинки точечных и полосовидных кровоизлияний темно-красного цвета (3 случая). В настоящее время приоритеты при лечении псориаза смещены в сторону купирования основных кожных проявлений болезни. При этом, патологическим изменениям, которые играют значительную роль в снижении качества жизни больного, вызывая психоэмоциональные переживания, уделяется незаслуженно мало внимания. Лечение ПО - достаточно долгий и кропотливый процесс, требующий не только усилий врача, но и активного содействия самого пациента. При любых формах ПО наиболее значимым с учетом хронического характера процесса является правильный уход за ногтевыми пластинками. Эти правила можно свести к нескольким простым рекомендациям, которых должны придерживаться все больные ПО: ногти должны быть коротко острижены; следует избегать микротравм и категорически запрещены маникюр и любые косметические манипуляции на эпонихиуме; рекомендуется обязательное использование перчаток при механической обработке или при

работе с вредными веществами (включая стиральные порошки и средства для мытья посуды); регулярное использование увлажняющих кремов для рук и применение прозрачных лаков для ногтей в качестве защиты.

Фототерапии УФВ-излучения 311 нм в обязательном порядке должна предшествовать оценка показаний, противопоказаний и доступность альтернатив терапии; клиническая оценка предзлокачественных/злокачественных кожных заболеваний у пациентов группы риска (актинический кератоз, атипичные невусы); изучение сопутствующей терапии пациента, особенно препаратов, повышающих фото-чувствительность; оценка фототипа и тяжести заболевания; информированное согласие пациента.

У всех больных для исключения противопоказаний проводили: общий клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, консультации специалистов (эндокринолог, окулист, терапевт, гинеколог, уролог - у мужчин, старше 50-и лет).

Наряду с общими противопоказаниями к физиотерапии и фототерапии УФВ-излучением 311 нм являются: меланома и рак кожи в анамнезе; терапия потенциальными фототоксическими и фотоаллергическими препаратами; заболевания кожи с нарушениями механизмов репарации ДНК и риском развития неоплазий (пигментная ксеродерма, синдром Блума); заболевания глаз (катаракта, афакия); заболевания, течение которых ухудшается при инсоляции (эритематоз, аутоиммунный тиреоидит). Оценивали фототип кожи по Фицпатрику Б.

20 пациентов были отнесены к XI фототипу, 5 - к III фототипу. Мы исключали из исследования больных с I фототипом. Всем больным проводили фототерапию узкого спектра 311 нм в виде монотерапии. Все пациенты получали сеансы УФВ-излучения 311 нм 3-5 раз в неделю (лампы Philips TL-01 с максимальной эмиссией 311 нм). Начальная доза УФВ-излучения 0,1-0,2 Дж/см² зависела от типа кожи. Разовое увеличение дозы составило 0,05-0,15 Дж/см² в зависимости от переносимости и эффективности лечения. Курс лечения составил 26-28 сеансов. Продолжительность лечения - 45-48 дней. Суммарная доза УФВ-излучения - 28,5 Дж/см². Максимальная разовая доза 2,2 Дж/см². При пропуске сеансов, в зависимости от времени перерыва, изменяли дозу ультрафиолета: I сеанс - дозу не меняли; I неделя - уменьшение дозы на 25%; II неделя - уменьшение дозы на 50%.

Результаты и их обсуждение. При проведении фототерапии больным псориазическим поражением ногтей отмечались некоторые побочные эффекты. Эритема - наиболее распространенный побочный эффект. Частота ее развития в процессе лечения составляла около 50%

(n=12). Преимущественно это была легкая бессимптомная эритема, которая развивалась спустя 3-6 часов после сеанса и самостоятельно регрессировала к утру. У 7-и пациентов отмечались слабо выраженные субъективные симптомы: жжение, зуд, гиперестезия. У 6-и пациентов мы наблюдали явления фотодерматита. Для уменьшения риска эритемы рекомендовали ограничить инсоляцию и использовать фотозащитные кремы вне инсоляции. Развитие эритемы требовало корректировки протокола терапии: незначительная бессимптомная или малосимптомная эритема - доза УФВ-излучения не изменялась; фотодерматит - перерыв на 1-2 сеанса (2-3 дня) назначением антигистаминных препаратов и возобновление лечения с понижением дозы, вызвавшей фотодерматит, на 25-50%. Кожный зуд - довольно частый побочный эффект в течение первых сеансов фототерапии, часто ассоциируемый с эритемой. В нашем исследовании зуд кожи всегда ассоциировался с сопутствующей эритемой и/или ксерозом, однако, эритема и/или ксероз не всегда сопровождалась эритемой. Так из 10-и пациентов, предъявлявших жалобы на сухость кожи, зуд отмечался у 5-и. Из 12-и больных эритемой зуд наблюдался у 2-х больных при фотодерматите и 2-х (эпизодически) - при умеренной эритеме. Терапия и профилактика зуда сводилась к устранению и предотвращению развития эритемы и/или ксероза. При сухости кожи назначали смягчающие кремы с хорошим эффектом. Для профилактики ксероза всем пациентам при фототерапии УФВ-излучением 311 нм после сеансов назначали увлажняющие кожу кремы (авен-50, примадерм). Корректировку протокола фототерапии УФВ-излучением 311 нм осуществляли только при наличии эритемы. У 2-х больных в начале терапии (первые 5-7 сеансов) на фоне умеренной эритемы отмечалось появление на коже туловища и конечностей распространенных зудящих розово-красных папул размером 0,1-0,5 см в диаметре, клинически напоминающих папулезную форму полиморфного фотодерматоза. В анамнезе на развитие фотодерматоза не указано. Назначали антигистаминные препараты, перерыв в фототерапии на 2-3 сеанса (4-5 дней) до регресса высыпаний. Возобновление терапии осуществляли с дозой на 25% меньше той, что вызвала эритему и высыпания. Последующее повышение разовой дозы УФВ-излучения 311 нм проводили менее интенсивно, с тем, чтобы избежать развития эритемы, так как, мы заметили, что последующие рецидивы высыпаний в процессе фототерапии всегда были связаны с развитием эритемы. Клиническое излечение достигнуто у 16-и больных псориазом, значительное улучшение - у 5-и, должный эффект отсутствовал у 4-х больных ПО. Следует отметить, что при наперстковидном псориазе ногтей клиническое излечение достигнуто во всех 7-и наблюдаемых случаях. У 10-и больных сонихолизисом в 5-и случаях был получен терапевтический эффект, соответствующий клиническому излечению. Из 8-и случаев ПГ лишь в 4-х случаях достигнуто клиническое излечение.

Таким образом, на основании полученных данных следует заключить, что узкополосная средневолновая фототерапия 311 нм является эффективным и безопасным методом лечения псориазической онихии. При любых формах ПО наиболее надежным способом достижения результата были и остаются соблюдение больным врачебных рекомендаций - бережное отношение к ногтям, предотвращение провоцирующих воздействий внешней среды. Только таким образом тяжелое хроническое заболевание, каким является псориаз в целом и псориазическая онихия в частности, можно превратить в редко рецидивирующий и контролируемый процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ариевич А.М., Шецирули Л.Т. Патология ногтей. Т.: 1976;136.
2. Кандрашов Г.В., Потекаев Н.Н. Псориазическое поражение ногтей: клинические аспекты. Клиническая дерматология и венерология 2008; 5: 95 -100.
3. Олисова О.Ю., Микрюков А.И., Верхотурова Е.Г. Фототерапия узкого спектра 311 нм в лечении различных дерматозов. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2008; 5: 52-58.
4. Суколина О.Г. Оценка тяжести поражения ногтей при псориазе с использованием NAPS. Российский журнал кожных и венерологических болезней 2007; 5: 83-85.
5. Фитцпатрик Дж.Е., Эллинг Дж.Л. Секреты дерматологии. М. - Ст-Петербург: 1999; 512.
6. Antoni C., Dechant C., Hanns-Martin Lorenz P. et al. Nail disorders. Arthritis Rheum 2002; 47(5): 506-512.
7. Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L et al. Psoriasis and nails. Lancet 2001;357:1842-1847.
8. Degitz K. How do I handle non -responders and adverse reactions in TL -01 (narrowband) UVB therapy Abstracts of the 13 Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology 17-21 November 2004. Florence, Italy 7-2.
9. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH et al. An update and guidance on narrow and ultra-violet B phototherapy: a British photodermatology group workshop. Br J Dermatol 2004; 151:283 -297.
10. Ferguson J., How I conduct TL-o1 (narrowband) UVB therapy Abstracts of the 13 Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology 17-21 November 2004. Florence, Italy, S07.1
11. Green C, Ferguson J.,Lakshmi pathi T., Johnson BE. 311 nm UVB phototherapy of psoriasis. Br. J Dermatol 1988; 119: 691-696.
12. Kemeny L., Csama Z., Koreck A. UVB – LED Phototherapy for the treatment of localized psoriasis. Abstracts of the 17 Congress of the EADV 17-21 September 2008 FP 1347.
13. Van weelden H, De la Faille HB ,Young E, van der Leun JC., A new development in UVB photo-therapy of psoriasis. Br. J Dermatol. 1988; 119: 11-19.

SUMMARY

NARROW SPECTRUM (311 NM) PHOTOTHERAPY IN TREATMENT OF PSORIATIC NAIL

Tsiskarishvili N., Dundua M., Tsiskarishvili Ts.

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

Ultraviolet B phototherapy is a common treatment for psoriasis. It was determined that wavelengths between 305 and 315 nm have the best therapeutic effect. The aim of this study was the evaluation of efficacy of narrow spectrum (311 nm) phototherapy in the treatment of psoriatic onychia. The clinical presentation of psoriatic onychia is extremely diverse. 25 patients with psoriatic onychia (15 men and 10 women) from 10 to 65 years

old were under observation. Duration of disease varied from 1 to 15 years. In the study were included patients with minimal, or without any skin manifestations of the diseases. In 7 cases the most common form of nails' psoriatic lesion - psoriatic onychia punctata was identified; in 10 cases - onycholysis, and in 8 cases - subungual hematoma. All patients 3-5 times a week underwent narrow spectrum (311 nm) mono - phototherapy (lamp - Philips TL-01 with maximal emission of 311nm). Phototype of skin was evaluated according to B. Fitzpatrick. Clinical recovery was achieved in 16 psoriatic patients; notable improvement - in 5 and expected effect was not observed in 4 patients. Thus, our results allow to conclude, that narrow spectrum medium wave phototherapy (311 nm) is effective and safe in treatment of psoriatic onychia.

Key words: psoriatic onychia, narrow spectrum phototherapy, nail psoriasis.

РЕЗЮМЕ

ФОТОТЕРАПИЯ УЗКОГО СПЕКТРА 311 НМ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НОГТЕЙ

Цискаришвили Н.В., Дундуа М.М., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

В последнее время в терапии дерматозов наиболее широкое распространение получило применение неионизирующего электромагнитного излучения - фототерапия (светолечение). Результаты существующих исследований демонстрируют более высокую эффективность УФВ излучений 311 нм, нежели широкополосного УФВ с лучшим соотношением риск/польза. При псориазе УФВ оказывает иммунорегуляторное действие, нормализуя баланс воспалительных (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон-гамма) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Известна также эффективность фототерапии при ладонно-подошвенном псориазе. До сих пор остается открытым вопрос относительно эффективности узкополосной фототерапии при псориазическом поражении ногтей.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения фототерапии узкого спектра 311 нм в лечении псориазического поражения ногтей

Под наблюдением находилось 25 больных псориазической онихией (ПО) - 15 мужчин и 10 женщин в

возрасте от 10 до 65 лет с давностью заболевания от 1 года до 15 лет. Клинические проявления ПО были весьма разнообразны. В исследование целенаправленно были включены больные с минимальными кожными проявлениями, а порой и без них. В 7-и случаях отмечалось наиболее частое псориазическое поражение ногтей - наперстковидный псориаз, в 10-и - онихолизис, подногтевые геморрагии наблюдались у 8-и пациентов. Всем больным проводили фототерапию узкого спектра 311 нм в виде монотерапии. Фототип кожи оценивали по Фицпатрику Б. Мы исключили из исследования больных с I фототипом. Все пациенты получали сеансы фототерапии узкого спектра 311 нм 3-5 раз в неделю (лампы Philips TL-01 с максимальной эмиссией 311 нм). Клиническое излечение достигнуто у 16-и больных псориазом, значительное улучшение - у 5-и, должный эффект отсутствовал у 4-х. Таким образом, на основании полученных данных следует заключить, что узкополосная средневолновая фототерапия 311 нм является эффективным и безопасным методом лечения псориазической онихии.

EPIDEMIOLOGY OF NODULAR GOITER IN SOUTH GEORGIA AND SELECTION OF SOME DIAGNOSTIC CRITERIA FROM THE VIEW POINT OF PREVENTION

Nakaidze K., Gogokhia N.

Georgian State Medical University, Clinical Laboratory Department

In Georgia iodine-deficiency diseases were always considered to be endemic pathology. Mountain regions of Georgia are known as a foci of endemic goiter. [12,15].

The object of present paper was to study additional diagnostic criteria of goiter epidemiology and nodular forms. Due to the tough social state in Georgia today all diagnostic studies are chargeable, even more so for the population of mountain regions from the viewpoint of oncoprevention. We had an opportunity to study diagnostic importance of CEA-carcinoembryonic antigen in case of nodular forms. There is little data in literature on this topic [6,7,9]. Only generalized information is available which is often contradictory. It is necessary to note that the study of the problem has not been performed on Georgian population.

Materials and methods. A total of 8.348 individuals aged from 5 to 80 (males –1938, females –3.102 and children –3.308) were enrolled in this study. As diagnostic criteria of thyroid gland pathology there were used: ultrasonography of thyroid gland, clinical and laboratory examinations (iodine excretion in urine, determination of triiodothyronine, thyroxin, thyrotropic and antithyroid antibodies) [2-4,13]. In order to determine the effect of dietary habits, heredity and effects of other factors on the development of thyroid gland, questionnaire of population was carried out using specially drawn up questions. The obtained data were statistically processed by distribution method using software Epi info-6.

Results and their discussion. Iodine median in the examined subjects made 4.8 kg%, which indicates the degree moderate severity of endemic focus. The distribution of endemic goiter in the examined population makes 28.9%(males-21.9%, females – 30.4%, children – 31.7). Lentz-Bauern index makes 0.72. In iodine-deficiency regions of South Georgia the relative risk of thyroid gland pathology development compared with that of non iodine-deficiency regions makes 2.8. The highest index of endemic goiter spread is marked in females at the age from 21 to 30 (46.2%) and from 31 to 40 (43.3%), see the diagram in Fig.1. Diffuse goiter is the main form of thyroid gland pathology specific share of which makes 69.1% (spread index is 20.0%). Both in adults and children in the structure of diffuse goiter the leading position has I degree goiter (in adults – 65.0%, in children – 84.4%). At the same time in the structure of diffuse goiter with age increase up to 40 specific share of II and III degree goiter grows. For example, in children at the age interval 5-10 specific share

of II degree makes 10.4%, III degree – 0.2%, from 10 to 15 II degree specific share is 17.5%, III degree – 0.6%, from 15 to 20 II degree – 20.1%, III degree – 1.0%, from 35 to 40 II degree –34.6%, III degree –6.5%.

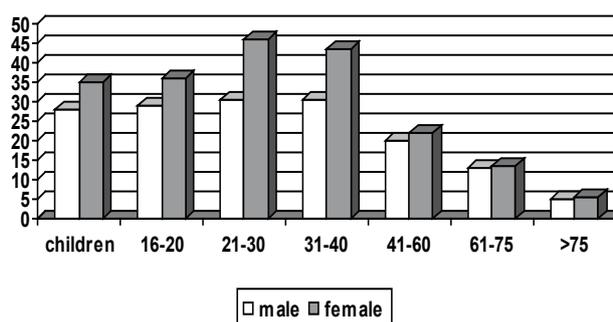


Fig. Spread of endemic goiter (%) in children, males and females of different age-groups.

Spread of nodular goiter in the examined population makes 2.7% (in females – 3.1%, in males – 22.0%). Unlike males in females the nodular goiter develops 5-6 years earlier. In females at the age 21-40 relative risk of nodular goiter spread compared with males makes 1.7. Along with ageing up to 60 the significance of relative risk decreases.

From 15 to 60 both in females and males the probability of nodular goiter development increases, it sharply decreases from 60 to 75 and after 75 it is seldom found (spread frequency is less than 1.0%) which can be explained by natural selection of thyreopathes resistant individuals.

To study the diagnostic value of CEA markers the above mentioned cases of nodular forms were separated in groups: diffuse-nodular goiter and nodular goiter. With the purpose of cytological examination a group of patients with diffuse-nodular goiter and nodular goiter were subjected to additional nodular biopsy [11,14].

Taking into account morphological diagnostics and thyroid glands function a group of patients was singled out in which a study of CEA markers occurred in blood serum using immunoenzymatic method.

Our studies were performed using Reader-(Humareader Single), reactive of “Humanis” production was used in which the upper CEA-1 level (Cut off) is taken 4 ng/ml. With the aim of comparison the results the study was carried in control group.

20 healthy subjects –group I (in age interval 20-65). For comparison two groups of diffuse goiter were taken, i.e. group II *a* and Group II *b*. In group II *a* there were united 30 subjects diagnosed euthyroid goiter according to the results of clinical and laboratory examination. Group II *b* consisted of patients with lymphoid goiter. Hypertrios – 30 subjects. In the following groups in cases of nodular goiter and lymphonodular goiter in parallel to clinocolaboratory examination according to morphological results of study there were separated: group III – thyroid adenoma (euthyroid) – 20 subjects; group IV - follicular adenoma with atypia signs (euthyroid) – 25 subjects; group V- thyroid gland hyperposia, euthyroidal function – 20 subjects; group VI – papillary carcinoma with euthyroidal function – 15 cases; group VII – follicular carcinoma euthyroidal function – 10 cases; group VIII - medullary carcinoma - euthyroidal function – 3 cases.

By means of using oncomarker CEA the following results have been obtained: In group I (control group) which consists of practically healthy subjects CEA index does not exceed 5 ng/ml. In group IIa (diagnosed diffuse goiter, euthyroid) CEA marker coincides with group I indices. In group IIb (diagnosed diffuse goiter, hyperthyroid) there was marked insignificant increase of oncomarker not more than 8-10 ng/ml. In these groups slightly high concentration of CEA can be explained by more number of smokers.

In groups with nodular and diffuse-nodular goiter the following indices of CEA oncometry have been obtained: The CEA indices compared with control group reveal comparatively exaggerated figures (10-30 ng/ml). In patients of group IV (morphologic diagnosis – thyroid gland adenoma with atypia signs) and in group VII - (morphologic diagnosis – follicular carcinoma. Higher indices (25-70 ng/ml) were obtained in group VI by morphologic diagnosis: papillary carcinoma. As to the patients of groups III, V, VIII with morphologic diagnosis: III –follicular adenoma (without atypia), group V – hyperplasia of thyroid gland; group VII – medullary carcinoma. CEA indices did not differ from those in group I.

Oncomarker CEA in healthy population does not exceed 4-5 ng/ml. Almost the same indices were obtained in a result of our studies in cases of small hyperplasia of follicular adenoma, diffuse goiter and thyroid gland too (here we take into account euthyroid and hyperthyroid functional state). An increased index of CEA (not sharp) compared with control was obtained in cases of the following morphological diagnosis: adenoma with atypia signs, follicular carcinoma, papillary carcinoma. Especially high index is marked during papillary carcinoma.

The above mentioned indices evidence that an increase of oncomarker CEA is in correlation with some tumor processes. Proceeding from this, study of oncomarker CEA is informative in case of nodular forms of thyroid glands even from the

viewpoint of oncoprevention together with other examinations. Thus it is recommended to study the mentioned tumor marker during the existence of nodular or dense sections in thyroid gland (for risk group screening).

CEA concentration in blood serum increases during some tumor processes of thyroid gland, its high indices are present during follicular carcinoma of thyroid gland adenoma undergone malignant transformation and tumor processes. Especially high index is marked in case of papillary carcinoma.

REFERENCES

1. Chang T.C., Chen W.L., Chang E.P. et al. Effect of prolonged radiation exposure on the thyroid gland of residents living in ⁶⁰Co-contaminated buildings. *Int. J. Radiat. Biol.* 2001; 77: 1117-1122.
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology*. M.: 2000; 631 (in Russian).
3. Delange F. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren standardization of values for assessment of iodine deficiency. *European J. of Endocrinology*. 1996; 136:180-187.
4. *Disease of Thyroid*. Ed. Braverman L.I. Clifton, New Jersey: 1997.
5. Fukiyama K., Ichiki T., Takeda K. et al. Downregulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone. *Hypertension* 2002; 87: 417-423.
6. Kivalaa J., Zamrazil V. Effect of iodine and selenium upon thyroid function. *Cent Eur J Public Health*. 2003; 11: 107-1113.
7. Langer P., Tajtkova M., Kocan A. et al. Industrial pollution by polychlorinated biphenyls and the thyroid status of adult and adolescent population. *Mmerck European Thyroid Symposium 2000*; 79-91.
8. Lawson A.V. *Statistical methods in spatial epidemiology*. Hardcover. Wiley Europe, 2001.
9. Iitaka M., Kakinuma S., Fujimaki S., et al. Induction of apoptosis and necrosis by zinc in human thyroid cancer cell lines. *Jendocrinol.* 2001; 169:417-424.
10. Olsen J., Saracci R., Trichopoulos D. *Teaching Epidemiology. A guide for teachers in epidemiology, public health and clinical medicine*. Oxford: University Press; 2001.
11. Patel A., Fenton C., Terrell R. et al. Nitrotyrosine, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) are increased in thyroid tumors from children and adolescents. *Jendocrinol. Invest.* 2002; 25: 675-683.
12. Sekhniashvili Z., Gordeladze M., Svanidze M. Iodine deficiency diseases. *Tb.* 2000; 99 (in Georgian).
13. Shustov S.B., Khalimov Y.S. *Functional and topic diagnosis in endocrinology*. St. Petersburg: 2001 (in Russian).
14. Tong Y.J., Teng W.P., Jin Y. et al. An epidemiological study on the relationship between selenium and thyroid function in areas with different iodine intake. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003; v.10:2036-22039.

15. Vadachkoria G. Candidate theses. Spread of endemic goiter in Georgia, prevention and treatment. Tb.: 1963; 112 (in Georgian).
16. Zagrodzki P., Szmigiel H., Ratajczak Z., et al. The role of selenium in iodine metabolism in children with goiter. *Environ Health Respect.* 2000; 108: 67-71.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGY OF NODULAR GOITER IN SOUTH GEORGIA AND SELECTION OF SOME DIAGNOSTIC CRITERIA FROM THE VIEW POINT OF PREVENTION

Nakaidze K., Gogokhia N.

Georgian State Medical University, Clinical Laboratory Department

Mountainous regions of Georgia have been long known as a center of goiter endemia. Study of thyroid gland diseases in this contingent of population represents a key target.

The object of the conducted examinations was study of epidemiology of goiter in the South Georgia. According to the results of our study high index of spreading endemic goiter in the population of the South Georgia is conditioned by iodine-deficiency. In addition, the factor providing spreading of thyroid gland pathology in the country is improper feeding.

At the same time we aimed to study in these populations such diagnostic indices of various pathologies of thyroid gland as carcinoma - embryonic antigen CEA, which has been less studied. There is scanty information on these markers during thyroid gland pathology and in populations of Georgia it is absent at all. Due to the fact that the mentioned marker makes possible to conduct monitoring of the disease, we consider the study of its informativity to be important during various forms of nodular goiter. For comparison of the results study of oncomarker REA was conducted in group of healthy individuals and non-nodular goiter.

On the base of obtained data it can be supposed that study of oncomarker CEA is informative for diagnosis of various forms of nodular goiter as additional criteria, especially in case of obscure or not conducted morphological diagnosis.

Key words: thyroid gland, nodular goiter, iodine-deficiency, oncomarker CEA.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ УЗЛОВАТОГО ЗОБА В ЮЖНОЙ ГРУЗИИ И ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПРЕВЕНЦИИ

Накаидзе К.М., Гогохия Н.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра лабораторной медицины

Горные районы Грузии издавна известны, как очаги эндемии зоба. Поэтому весьма актуальным является исследование заболеваний щитовидной железы у данного контингента. Целью проведенного исследования было изучение эпидемиологии зоба в южной Грузии. Согласно результатам нашего исследования высокий показатель распространения эндемического зоба среди населения южной Грузии обусловлен дефицитом йода. К тому же, фактором, способствующим распространению в регионе патологии щитовидной железы, является нерациональное питание.

Параллельно исследовали в данных популяциях такие малоизученные диагностические показатели различных патологий щитовидной железы, как карцинома – эмбриональный антиген РЕА. Данные об онкомаркере РЕА при заболеваниях щитовидной железы довольно скудные, а в популяциях Грузии почти отсутствуют. Поскольку по указанному маркеру возможно проведение мониторинга заболевания и исследование группы риска, мы сочли интересным его информативность при разных формах узловатого зоба. Исследование онкомаркером РЕА для сравнения результатов проводилось в группах здоровых лиц и в лиц с узловатым зобом.

На основе полученных данных следует заключить, что метод онкомаркера РЕА является весьма информативным и мы рекомендуем использовать его для дифференциальной диагностики различных форм узловатого зоба в качестве дополнительного критерия, особенно, в случаях неясного морфологического диагноза.

OLM INTERNEURONS ARE TRANSIENTLY RECRUITED INTO FIELD GAMMA OSCILLATIONS EVOKED BY BRIEF KAINATE PRESSURE EJECTIONS ONTO AREA CA1 IN MICE HIPPOCAMPAL SLICES

Kipiani E.

Johannes Müller-Center for Physiology, Institute for Neurophysiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Cortical oscillations are involved in integrative functions of the brain. In the hippocampus theta rhythm (8 - 12 Hz) oscillations occur during exploratory behavior [2] and may be involved in formation of spatial and episodic memories [4]. They are superimposed by gamma rhythms (30-100 Hz), but are also prominent during REM sleep [12]. They may apart from sensory binding serve as a temporal template for coincidence detection and thereby contribute to storage of information [1]. Theta and gamma oscillations are entrained by different interneurons [7,8]. Studies in area CA3 had suggested that perisomatic and trilaminar interneurons are essential for generation of gamma oscillations while oriens lacunosum moleculare (OLM) interneurons in area CA3 fire at theta frequency during pharmacologically induced gamma oscillations [7,8,20]. OLM interneurons form axonal arbores in the stratum lacunosum moleculare along the longitudinal axis of the hippocampus. In longitudinal slices the same pharmacological agents induce theta oscillations, suggesting that OLM interneurons are essential for generation of theta rhythms [6].

In this study we determined whether parvalbumin (PV) positive OLM cells in area CA1 behave similarly as in area CA3 studied OLM interneurons. Previously it had been shown that OLM cells were weakly immunopositive for PV [10,18,20]. We used mice, which expressed enhanced green fluorescence protein (EGFP) under the parvalbumin promoter [6,7] to facilitate recording from PV containing OLM interneurons in stratum oriens of hippocampal area CA1.

Materials and methods. Young C57BL6 and transgenic mice (P15-25) with EGFP controlled by PV promoter were anaesthetized with ether and then quickly decapitated. All animal procedures were approved by the Regional Berlin Animal Ethics Committee (registration no. G0053/05). 300-400 μ m thick horizontal slices were stored in an interface chamber at room temperature. Whole cell patch clamp recordings were made in submerged conditions at 33°C using an Axoclamp 700B amplifier (Axon instruments; Union City, CA, USA). The slices were perfused with artificial cerebrospinal fluid equilibrated with carbogen gas (95 % O₂ - 5 % CO₂) containing in mM: NaCl, 126; KCl, 3; NaH₂PO₄, 1.25; CaCl₂, 2; MgSO₄, 2; NaHCO₃, 24; glucose, 10, pH 7.4. Patch pipettes (tip resistance 3-5 M Ω) filled with 0.5 % biocytine in intracellular solution containing (mM): potassium gluconate, 135; KCl, 5; ATP-Mg, 2; GTP-Na, 0.3; Hepes, 10 (pH 7.3 and 280mosmol l⁻¹). Field potential recordings were also performed with

patch pipettes filled with ACSF and placed at the border of stratum radiatum and lacunosum moleculare in area CA1. After recordings slices were stored in paraformaldehyde (PFA) for biocytine staining, which was performed like it is described by Gloveli and co-workers (2005b). Kainate was applied by pressure pulses (duration 1-5 msec) through glass microelectrodes (tip diameter <2 μ m) placed just below the surface of stratum radiatum of CA1 using the Picospritzer apparatus (General Valve, USA). Recordings were done at distances where kainate application did not induce membrane depolarization. Single postsynaptic currents were individually selected and their synaptic parameters were measured by clampfit data analyses program (Axon Instruments). Decay time constant was calculated by fitting the template with two exponentials. Postsynaptic currents amplitudes (compound and single events) were measured by chosen threshold search mode of clampfit program and are presented as cumulative graphs. Average values are expressed as the mean \pm standard deviation. Student's t-test was used for statistical comparison, and differences were considered significant if P<0.05.

Results and their discussion. OLM interneurons were identified based on position and expression of EGFP under the PV promoter. Cells were included (n=9) into analysis if their identity was confirmed by the biocytine staining. The holding potential for current and voltage clamp recordings was -50 mV and 20 mV. The real membrane potential was -70 and 0 mV when taking the potassium gluconate junction potential of 20 mV into account. Series resistance (range from 8 to 18 M Ω) varied by less than 10 % during the course of the measurements. Input resistance as determined with -20 pA hyperpolarizing current injection was 231 \pm 44.7 M Ω . Membrane time constant was 47.2 \pm 17.7 ms. All cells displayed sag potentials of 18.7 \pm 7.1 mV when -200 pA were injected in current clamp. The amplitude of action potentials (AP) was 80.4 \pm 5.4 mV, with a half duration of 0.9 \pm 0.3 ms. At resting membrane potential the cells did not or only rarely fire action potentials under our experimental conditions. With 2.8 nA depolarizing current injection for 500 ms firing frequency reached 100 Hz with little accommodation. Mean initial and steady state firing frequencies were 88.3 \pm 8.9 Hz and 69.1 \pm 12.5 Hz.

Kainate application for 1 - 5 msec reliably induced 2 mV negative deflection of the field potential with duration of 0.1 \pm 0.07 sec, which was immediately followed with the well developed field potential oscillations at 44.7 \pm 4.5 Hz

frequency (n=9). After 8.9 ± 3.5 sec. field oscillations began attenuation and stopped in 3 ± 1.2 sec. Initial population oscillation frequency was 49.5 ± 6.6 Hz. After 9 sec. the mean frequency dropped down to the 32.3 ± 6.4 Hz (Fig. 1A). Spontaneous EPSCs (Fig. 1Ca) were recorded as inward

currents when cells were clamped to a membrane potential of -70 mV. The amplitudes of spontaneous EPSCs (sEPSC) were on average 20.8 ± 4.9 pA with rise time (10-90%) of 0.63 ± 0.05 ms and decay time constants of 3.6 ± 1 ms. The frequency of spontaneous events was 3 ± 1 Hz.

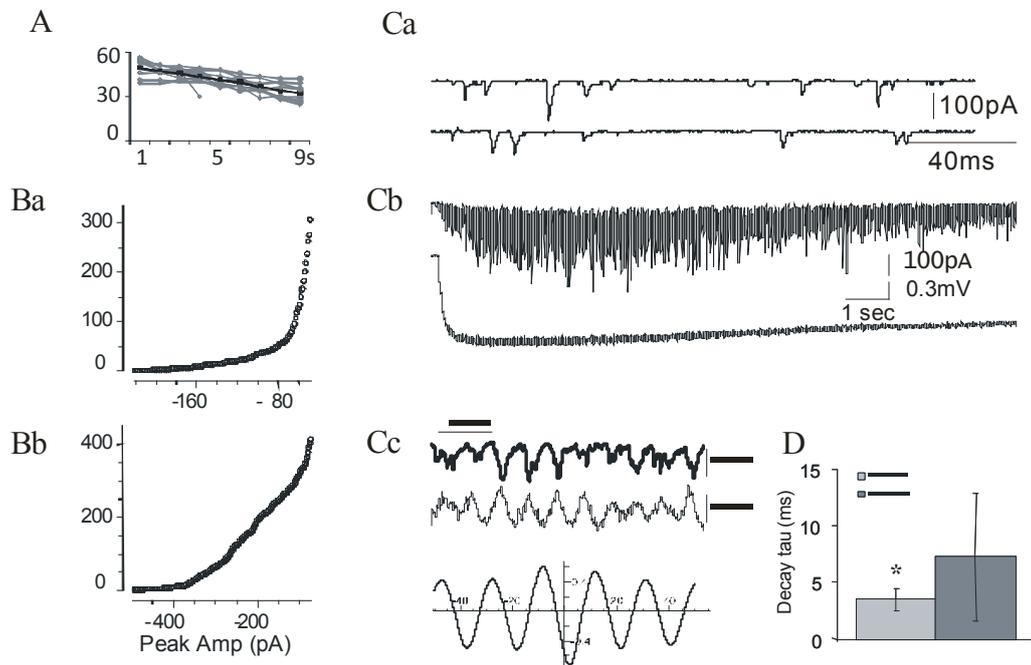


Fig. 1. Excitatory currents in O-LM cells. A, Field potential oscillation frequencies in time. B, Cumulative graphs of the eEPSC amplitude during initial (Ba) and developed (Bb) excitatory inputs to the OLM cells. Ca, spontaneous EPSCs. Cb, compound eEPSCs (upper trace) recorded together with the field potential oscillations (lower trace) at the gamma range. Cc, cross-correlations of eEPSCs and field gamma oscillations. The sinusoid represents eEPSCs. D, decay time constants at the spontaneous and induced EPSCs

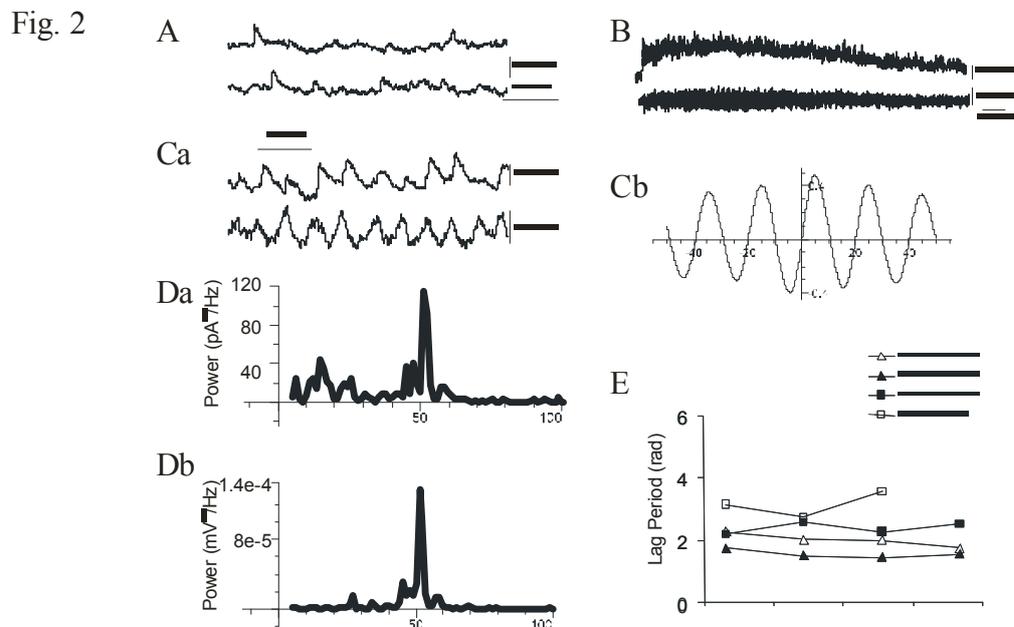


Fig. 2. Inhibitory currents in O-LM cells. A, spontaneous IPSCs. B, eIPSCs (upper trace) recorded together with the field potential oscillations (lower trace). Ca, eIPSCs and field potential oscillations (lower trace) in extended time scale. Cb, cross-correlations of eIPSCs and field gamma oscillations. The sinusoid represents eIPSCs. E, lag period between the eIPSC peak and the field positive gamma wave. Da, FFT of eIPSCs. Db, FFT of field oscillations

Kainate application immediately increased EPSC amplitude and frequency in comparison with the spontaneous events (Fig. 1Cb). However, the compound evoked (eEPSC) amplitude increased even more after 1-2 sec. The high amplitude eEPSCs were recorded for 10 ± 4.2 sec. The amplitude of single events increased non-significantly to 64.1 ± 39.5 pA. While rise time did not change (0.74 ± 0.13 ms), decay time constants increased significantly to 7.2 ± 5.6 ms ($p < 0.04$) (Fig. 1 D). The range of compound eEPSC amplitude for the initial 2 seconds varied from -48 pA to -220 pA (Fig. 1 Ba). The range of most developed eEPSCs were -74 pA and -494 pA (Fig. 1 Bb). Fast Fourier transformation (FFT) measurements of local field potential and eEPSC oscillation frequency were in gamma range (44.1 ± 10.8 Hz and 43.4 ± 11.1 Hz, respectively). Cross correlation analysis between field potential oscillations and eEPSCs was done for 1 sec. periods over the course of induced gamma oscillations. The cross-correlation coefficient varied with time between 0.3 and 0.5 CCC. The peaks of eEPSCs occur close to the positive peak of field gamma waves (Fig. 1 Cc).

Inhibitory postsynaptic currents were analyzed near the reversal potential for excitatory postsynaptic potentials at 0 mV. Spontaneous single inhibitory postsynaptic currents (sIPSC) of OLM interneurons were 43.5 ± 8.9 pA with 10-90% rise time of 0.7 ± 0.1 ms and decay time constants of 4.6 ± 0.4 ms. The frequency of sIPSCs was 1 ± 0.5 Hz and thus lower than that of sEPSC (Fig. 2 A).

During field gamma oscillations eIPSC frequency reached to 34.4 ± 16.6 Hz (Fig. 2 C). The amplitude of single events

increased to 65.3 ± 28.1 pA. Rise time 0.8 ± 0.2 ms and decay tau 4.9 ± 0.9 ms did not change significantly compared with the sIPSCs. Differ from the eEPSCs which developed 2 msec later after kainate application, eIPSCs amplitude and frequency increased immediately (0.02 s) after kainate puffing and then declined linearly in time (Fig. 2 B). Cross correlation showed that eIPSCs peaked close to the trough of the field gamma waves (Fig. 2Cb). Cross-correlation coefficients between field potential oscillations and eIPSCs varied with time but could reach also 0.5 CCC. The latency between IPSC peak and field trough was not constant over time and became longer with duration of field potential oscillations (Fig. 2 D).

We used current clamp recordings from OLM interneurons to analyze discharge behavior during field gamma oscillations. The cells did not depolarize by more than 2 mV after kainate application. Soon after the kainate ejection (0.3 ± 0.4 s) cells started AP discharge in gamma range (25.9 ± 9 Hz). However, the frequency used to increase during next 2-3 sec and then again began attenuation of the AP discharge frequency like it was described during the evoked EPSC discharge (Fig. 3 Aa). At the end of the field oscillations OLM interneurons firing frequency dropped quickly down to the 8 Hz and continued firing at this frequency for several seconds. OLM cells discharge frequency was lower than the field oscillation frequency; however, there was a peak-to-peak correlation between AP peaks and the positive gamma waves (Fig. 3 Ac). Between AP discharges there were depolarizing afterpotentials (DAP) not noted in current clamp recordings during depolarizing current injections. At the end of field oscillation some OLM cells frequently discharged in doublets and triplets (Fig. 3B).

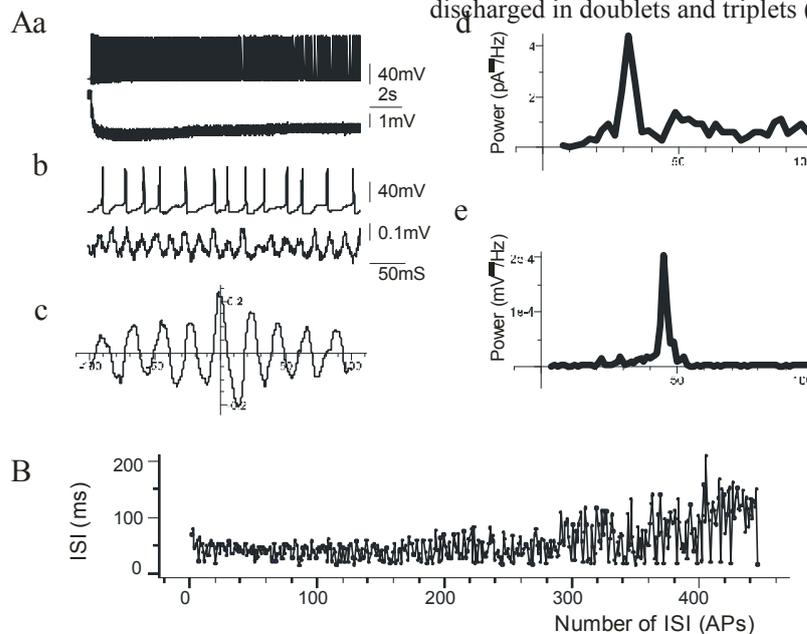


Fig. 3. AP firing properties of O-LM cells. Aa, AP discharge during field gamma oscillations. Ab, extended time scale of the upper traces. Ac, cross-correlation diagram between the APs and field gamma oscillation. Sinusoid represents the APs. Ad, FFT of the AP discharge during the active field. Ae, Field oscillation frequency at the kainate pressure ejection. B, Interspike intervals in OLM cells

The goal of this study was to illuminate the different subgroups of OLM interneurons in CA1 mice hippocampus. Previously it had been shown that OLM cells were immunopositive for the neuropeptide somatostatin [13-15], and they could also be weakly positive for PV [10,18, 0]. In our experiments morphological staining showed that many fast spiking PV containing interneurons were OLM cells. The somatostatin positive OLM subtype of these interneurons is a key component in the formation of the theta rhythm (8-12 Hz) in the hippocampus *in vivo* [2,10] and *in vitro* [5-8]. In contrast to this, PV positive OLM cells show AP firing in gamma range after kainate pressure ejection in CA1 stratum radiatum. Due to the different neuroarchitecture of the CA1 and CA3 area gamma oscillations are expected to have different mechanisms in these two fields of the hippocampus. During our experiments we recorded regular PV negative OLM cells (data is not presented here), which fired at theta frequency during the field gamma oscillations. Therefore, we claim, that there is another subgroup of OLM interneurons, which contain PV and fire at a higher frequencies during the gamma band synchronized population activity. In TLE model OLM cells hyperpolarization activated cation currents conductance (I_h) is impaired, supposedly, for the compensation of the observed increased excitability to these cells [3,19]. In our model of gamma oscillations characteristic I_h remained unaltered and the sag component was expressed in all interneurons. Unlikely to the TLE model, the frequency of excitatory synaptic inputs was in gamma range in the EGFP OLM cells. It is worth of mentioning, that eEPSCs increased in amplitude and frequency immediately after kainate application. However, the amplitude increased even more after 2 seconds and remained elevated for several seconds.

Kainate application induced immediate increase of the IPSC amplitude and frequency, which declined linearly in amplitude in the time. AP firing frequency reached its maximum after approximately 2 seconds from kainate pressure ejection, similarly to eEPSCs. This could be an indicator that the OLM cells start participation in gamma oscillations later than other interneurons, such as perisomatic and trilaminar cells, which are considered to play a major role in the generation of gamma oscillations [20]. Though Tukker and his co-workers suggested that OLM cells do not contribute to the generation of gamma oscillations in CA1 hippocampus of anesthetized rats, they described some OLM cells spike timing of which were gamma modulated. The delayed augmentation of eEPSC amplitude and AP firing frequencies reminds the properties of the late-persistent interneurons described by Pouille and Scanziani [17].

We show first time the phase locking properties of OLM cells to gamma oscillations in healthy hippocampal tissue and claim that in CA1 region beside somatostatin containing OLM cells this group is also presented by PV containing

OLM interneurons, which discharge at gamma frequency range during kainate induced gamma frequency local field oscillations. There was observed that neurons of human - as well as animal hippocampus, could be phase locked to oscillations at multiple frequencies [9,11]. Our speculation is similar to this; namely, the same PV containing OLM cells can work in theta range during field theta oscillations.

Thus, we show that beside the somatostatin containing OLM interneurons, which work in theta rhythm there are PV-containing OLM cells, which could synchronise the distal dendrites of CA1 pyramidal cells to the field gamma oscillations.

Acknowledgement: I am grateful to Prof. Dr. Uwe Heinemann for critical comments on this manuscript, for help in statistical measurements to Dr. K. Inasaridze, for support in programming and data analysis to H. Siegmund and for excellent technical support to HJ Gabriel.

REFERENCES

1. Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8(1):45-56.
2. Buzsaki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron.* 2002; 33:325-340.
3. Dugladze T, Vida I, Tort AB, Gross A, Otahal J, Heinemann U, Kopell NJ, Gloveli T. Impaired hippocampal rhythmogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(44):17530-5.
4. Eichenbaum H., Cohen N. *From Conditioning to Conscious Recollection.* New-York: Oxford Univ. Press, 2003.
5. Gillies MJ, Traub RD, LeBeau FE, Davies CH, Gloveli T, Buhl EH, Whittington MA. A model of atropine-resistant theta oscillations in rat hippocampal area CA1. *J Physiol (Lond).* 2002; 543:779-793.
6. Gloveli T, Dugladze T, Rotstein HG, Traub RD, Monyer H, Heinemann U, Whittington MA, Kopell NJ. Orthogonal arrangement of rhythm-generating microcircuits in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005a; 102(37):13295-300.
7. Gloveli T, Dugladze T, Saha S, Monyer H, Heinemann U, Traub RD, Whittington MA, Buhl EH. Differential involvement of oriens/pyramidal interneurons in hippocampal network oscillations *in vitro.* *J Physiol (Lond).* 2005b; 562:131-147.
8. Hajos N, Palhalmi J, Mann EO, Nemeth B, Paulsen O, Freund TF. Spike timing of distinct types of GABAergic interneuron during hippocampal gamma oscillations *in vitro.* *J Neurosci.* 2004; 24:9127-9137.
9. Jacobs J, Kahana MJ, Ekstrom AD, Fried I. Brain oscillations control timing of single-neuron activity in humans. *J Neurosci.* 2007; 4;27(14):3839-44.

10. Klausberger T, Magill PJ, Marton LF, Roberts JD, Cobden PM, Buzsaki G, Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* 2003; 421:844–848.
11. Klausberger T, Somogyi P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science*. 2008; 321(5885):53-7.
- Louie K, Wilson MA. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*. 2001; 29(1):145-56.
12. Maccaferri G, Roberts JD, Szucs P, Cottingham CA, Somogyi P. Cell surface domain specific postsynaptic currents evoked by identified GABAergic neurons in rat hippocampus in vitro. *J Physiol*. 2000; 524, 91–116.
13. Martina M, Vida I., Jonas P. Distal initiation and active propagation of action potentials in interneuron dendrites. *Science*. 2000; 287: 295–300.
14. Oliva Jr, Jiang M, Lam T, Smith KL, Swann JW. Novel hippocampal interneuronal subtypes identified using transgenic mice that express green fluorescent protein in GABAergic interneurons. *J Neurosci*. 2000; 20, 3354-3368.
15. Pike FG, Goddard RS, Suckling JM, Ganter P, Kasthuri N, Paulsen O. Distinct frequency preferences of different types of rat hippocampal neurons in response to oscillatory input currents. *J Physiol (Lond)*. 2000; 529:205-213.
16. Pouille F, Scanziani M. Routing of spike series by dynamic circuits in the hippocampus. *Nature*. 2004; 17;429(6993):717-23.
17. Somogyi P, Klausberger T. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol*. 2005; 562(Pt 1):9-26.
18. Tort AB, Rotstein HG, Dugladze T, Gloveli T, Kopell NJ. On the formation of gamma-coherent cell assemblies by oriens lacunosum-moleculare interneurons in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 14;104(33):13490-5.
19. Tukker JJ, Fuentealba P, Hartwich K, Somogyi P, Klausberger T. Cell type-specific tuning of hippocampal interneuron firing during gamma oscillations in vivo. *J Neurosci*. 2007; 1;27(31):8184-9.

SUMMARY

OLM INTERNEURONS ARE TRANSIENTLY RECRUITED INTO FIELD GAMMA OSCILLATIONS EVOKED BY BRIEF KAINATE PRESSURE EJECTIONS ONTO AREA CA1 IN MICE HIPPOCAMPAL SLICES

Kipiani E.

Johannes Müller-Center for Physiology, Institute for Neurophysiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Oscillations (30-100 Hz) are correlated with the cognitive functions of the brain. In the hippocampus interactions between perisomatic and trilaminar interneurons with

pyramidal cells are thought to underlie generation of field gamma oscillations. In area CA3 OLM interneurons receive synaptic input in gamma range but generate action potential (AP) output in theta band and are involved in theta oscillations synchronized along the longitudinal axis of the hippocampus. In slice preparations of CA3 area the spike timing of OLM cells could be modulated by carbachole induced gamma oscillations, although their firing rates are limited to theta frequency. Normally, OLM interneurons are somatostatin positive cells. In this study we tested whether parvalbumin (PV) containing OLM interneurons in area CA1 limit AP output during kainate pressure ejection also to theta frequency. We used focal short applications of kainate in area CA1 to induce field gamma oscillations with an average frequency of about 44.7 ± 4.4 Hz. The duration of field gamma was on average 8.9 ± 3.5 s. During such oscillations CA1 PV positive OLM interneurons of mice hippocampus received excitatory synaptic input at gamma frequency. Moreover, their AP output was in gamma range as well. Thus, we show that beside the somatostatin containing OLM interneurons, which generate theta rhythm there are PV containing OLM cells, which could synchronise the distal dendrites of CA1 pyramidal cells to the field gamma oscillations.

Key words: OLM interneurons, hippocampus, area CA1, kainate, kainate application, PV-containing OLM cells, gamma oscillations.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ОЛМ-ИНТЕРНЕЙРОНОВ С СОДЕРЖАНИЕМ ПАРВАЛЬБУМИНА ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ИНЪЕКЦИИ КАЙНАТА ПОД ДАВЛЕНИЕМ В ОБЛАСТИ CA1 ГИППОКАМПА МЫШЕЙ

Кипиани Е.Э

Шарите медицинский университет, Институт нейрофизиологии, Центр физиологии им. И. Мюллера, Берлин, Германия

Гамма-осцилляции (30-100 Гц) коррелируют с познавательной функцией мозга. Предполагается, что основным условием гамма-осцилляции является взаимодействие между перисоматическими и триламинарными интернейронами гиппокампа и пирамидальной клеткой. Stratum oriens-lacunosum moleculare-интернейроны (ОЛМ – интернейроны) получают синаптический вход в области CA3 гиппокампа в гамма-диапазон. Вместе с тем, они генерируют связи потенциалов действия в диапазоне тета-частот, а также участвуют в синхронизированных вдоль продольной оси гиппокампа, колебаниях тета-диапазона. Целью исследования явилось установить влияние ОЛМ – интернейронов на выход

потенциалов действия после введения кайната под давлением. Исследованы ОЛМ-интернейроны области CA1 гиппокампа, которые содержат парвальбумин. Для того, чтобы вызвать гамма-осцилляцию поля средней частоты $44,7 \pm 4,4$ Гц использована местная (фокальная) аппликация кайната. Средняя продолжительность гамма-колебаний составляла $8,9 \pm 3,5$ сек. Во время таких колебаний парвальбумин-позитивные ОЛМ-интернейроны области CA1

гиппокампа мышей приобретали возбуждающий синаптический вход при гамма-частоте. Более того, выход их потенциала действия также находился в гамма-диапазоне. Таким образом, выявлено, что кроме соматостатин-позитивных ОЛМ-интернейронов, которые обуславливают тета-ритм, существуют парвальбумин-содержащие ОЛМ-клетки, которые могут синхронизировать дистальные дендриты пирамидальных клеток CA1 с гамма-колебаниями поля.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN OF JUNIOR SCHOOL LEVEL IN TBILISI

Mgeladze N., Karseladze R., Zhorzholiani L., Karseladze E.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University

Atopic dermatite (AD) is one of the most actual problems in modern pediatrics. Sharpness of problem in children's population is not only due to wide prevalence of Atopic dermatitis, but its debut in early age and chronization tendency, which is followed by breach of social adaptation, decrease of life degree and children's invalidization [6,7,9].

Atopic dermatitis persists as a global problem. In economically developed countries the prevalence of AD is 10-28%, and in cases of all allergic disease AD shares reach up to 50-75%. It's manifested in early life and is often introduced in the form of "allergic march" among young children, the development of either Bronchial asthma or allergic rhinitis facilitates progress of AD, though representing a great economic load [4,11].

According to official statistics, epidemiological study data of different allergic diseases obtained in the eighties in Georgia, is low compared to figures attained by Phase I from International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC I) in 1995, which applied standardized written and video questionnaires on the occurrence and severity of asthma symptoms, allergic rhinitis and atopic dermatitis and was completed by children of 13-14 yrs. in 155 centers of 56 countries worldwide [10].

The prevalence and structure of allergic disease among Tbilisi inhabitants in 1999 was graded as follows : atopic dermatitis – 7.5%, urticaira and kvinke edema – 4.4%, allergic rhinitis - 3.8%, bronchial asthma- 3.1%, healthy contingent - 81.2% [2].

II Phase of ISAAC programs was held worldwide in 30 clinical study centers of 22 countries in 2004. By using questionnaire, a detailed study protocol was developed for use in community-based random samples of 9–11 years old children. The prevalence rate of allergic disease in Georgia reached 5% [10]. At Scientific research institute of Dermatovenerology, within the period of 2000-2005, atopic dermatitis among total number of registered patients infected with coetaneous diseases was found to be 8.2% [1].

Materials and methods. Having intention to scrutinize pervasiveness of atopic dermatitis in certain fixed time frame, one phase clinical study was conducted [3,5]. In five districts of city Tbilisi, five schools were chosen by method of randomization (simple random selection - box balls). Necessary minimal quantity of representative population was determined by total number of children from 6 to 10 years among junior school level pupils of Tbilisi (2006). With this rationale behind, evidence-based medical specialist's calculator of international society was used. Among the selected schools total list of 6-10 years old children (2543 children) was created. The list was applied to form focus population (2454 children) by method of randomization (case number indicator-board).

During research process for first screening was used epidemiological study and call questionnaire. To detect risk factors of Atopic dermatite was conducted observation, analyzing retrospective study case - control. Two groups were separated from the studied population for this reason: in the main - case group were united 278 patients with

Atopic dermatitis and in the control group -300 conditionally healthy children, who were assessed by specialized extended questionnaire of epidemiological research of Atopic dermatitis. Children (or parents) were interviewed according to beforehand produced epidemiological study and call questionnaire, which was comprised of: demography index, genetic predisposition of allergy disease, nutritional nature prior to one year, disease, screening diagnostic of atopic dermatitis and etc.

According to the intended tasks are detected numerical characteristics of social, biological and medical risk factors of formation of Atopic Dermatitis: correlation of chances (OR), absolute risk for exposed children (Re), absolute risk for not exposed children (Rne) and attributable risk (AR) using table 2X2.

In 1997, the U.K. diagnostic criteria were introduced by Williams *et al.* as a refinement of Hanifin and Rajka's diagnostic criteria for AD. We used this criteria which consist of one mandatory - itchy skin condition and five major criteria: history of skin creases involvement, personal history of asthma or hay fever, history of a generally dry skin in the last year, visible flexural dermatitis, introduction until the 2nd year of birth. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis are all noninvasive and were designed for clinical and epidemiological studies [8].

Results and their discussion. From 2454 children atopic dermatitis was diagnosed in cases of 278 (11.8%) children. The number of infected patients predominated amongst the first class 110 (39.6%) ($p \leq 0.01$) and male sex 146 (52.5%) ($p > 0.05$). From five districts of Tbilisi, atopic dermatitis was most common in Didube -Chugureti- 96 (36%) ($p \leq 0.01$) and the seasonal lead of AD patients was noted in spring with significant share of disease- 96 (35%) ($p \leq 0.01$).

From social-hygienic risk factors, the case of cat subsistence within the family was primarily exposed (OR 3.95, 95% CI: 2.61-5.98), not to mention frequent conflict (OR- 1.81, 95% CI -1.22-2.69), imperfect family (OR- 1.54; 95% CI -1.08-2.20,) and both smoker parents (OR- 1.30; 95% CI -0.91-1.86).

The peculiarity of pregnancy, presenting describable risk factor of atopic dermatitis is food allergy (OR- 7.99; 95% CI -3.17-21.38), medicinal allergy (OR- 9.09; 95% CI -1.98-57.94), stress (OR- 1.45; 95% CI -0.98-2.15), pregnant smoker (OR- 1.89; 95% CI -1.28-2.81), virus infection (OR- 2.08; CI -0.81-5.45).

Among infants, certain peculiarity, representing developmental risk factor of atopic dermatitis, is attributable to artificial rearing (OR- 5.29; 95% CI -3.30-8.51), food allergy among infants (OR- 10.27; 95% CI -6.17-17.24), medicinal allergy (OR- 3.03; 95% CI - 1.54-6.06) and also non vaccinated children (OR- 4.98; 95% CI - 0.99-33.65, Fig. 1).

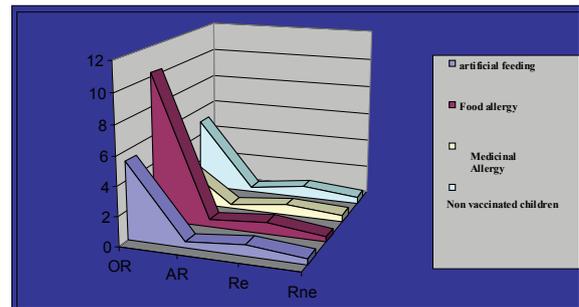


Fig. 1. Risk factors of atopic dermatitis in infants

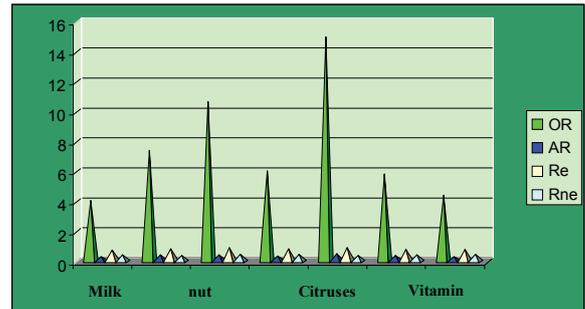


Fig. 2 Food and medical allergens as risk factors of AD

Food and medicinal allergy among children are most common causes of AD development. Georgian population of children often have an allergy on cow milk proteins (OR- 4.04; 95% CI -2.24-7.39), eggs (OR- 7.41; 95% CI -4.01-13.55), nut (OR- 10.64; 95% CI -3.03-44.53), honey (OR- 6.04; 95% CI -1.93-21.08), citruses (OR- 14.97; 95% CI -7.09-32.66), antibiotics (OR- 5.82; 95% CI -3.0-11.46), vitamins (OR-4.42; 95% CI -1.67-12.31, Fig. 2).

Development of helminthiasis (OR- 10.78; 95% CI - 7.17 - 16.24), dysbacteriosis (OR- 12.74; 95% CI - 8.41 - 19.35), caries (OR- 3.37; 95% CI -2.30-4.94) are all contributable factors to the progression of AD.

Genetic predispositions partake in the development of atopic dermatitis: maternal (OR- 13.69; 95% CI - 7.08-27.04) history of allergic disease was more predictive than paternal (OR- 5.56; 95% CI -2.87-10.99) history. Also, important to mention is sibling allergy (OR- 1.90; 95% CI -0.96-3.80), allergy of blood relatives from mother side- RFMS (OR- 5.12; 95% CI -1.60-18.13) and allergy of blood relatives from father side-RFFS (OR- 4.63; 95% CI -1.76-12.84).

To conclude, up to our taken results many social-hygienic and medical-biological factors contribute to the development of atopic dermatitis. Therefore, in order to avoid prevalence of the progressive disease as such of atopic dermatitis, it is vital to continue further detailed scrutiny of risk factors typical of and persistent among Georgian children.

REFERENCES

1. Buchukuri I., Kituashvili T. Epidemiology and clinical characteristics of atopic dermatitis. Sakartvelos Samedicino Moambe. Tbilisi: 2006; 1: 102-105.
2. Zhorzholiani L. Clinical-epidemiological features of allergic disease among children population. PhD dissertation; Tbilisi: 1998; 98.
3. Rebrova O.Y. Statistical analyses of medical data. Usage of application software package STATISTICA. M.: Meidasfera 2003; 312.
4. Reviakina V.A. Atopic Dermatitis in children: problems of diagnosis, classification and clinic. *Materia Medica* 2000; 1 (25): 41-49.
5. Fletcher R., Fletcher C., Vagner E., Clinical epidemiology. The basics of evidence based medicine. M.: Meidasfera 2000; 121-139.
6. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults": European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-69.
7. Breninkmeijer E.A., Schram M.E., Leeftang M.G., Bos J.D., Spuls Ph.I. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158(4): 754-765.
8. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C., Kang S., Krafchik B.R., Margolis D.J. et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD). American Academy of Dermatology Association Administrative regulations for evidence-based clinical practice guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 391-404.
9. Hoffjan S., Epplen J.T. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med* 2005; 83: 682-92.
10. Weiland S.K., Björkstén B., Brunekreef B., Cookson W.O.C., von Mutius E., Strachan D.P and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24: 406-412.
11. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 209-13.

SUMMARY

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN OF JUNIOR SCHOOL LEVEL IN TBILISI

Mgeladze N., Karseladze R., Zhorzholiani L., Karseladze E.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University

Atopic dermatitis (AD) is one of the most actual problems in modern pediatrics. Sharpness of problem in children's population is not only due to wide prevalence of Atopic dermatitis, but its debut in early age and chronization tendency, which is followed by breach of social adaptation, decrease of life degree and children's invalidization.

Seeking for revelation of atopic dermatitis risk factors, observative, analytical retrospective survey - case-control was conducted. With the mentioned aim in mind (in five districts of city Tbilisi, five schools were chosen by method of cluster randomization in which 2454 children were interviewed according to beforehand produced epidemiological questioner. Statistical treatment of resulted outcomes was prepared according to program package SPSS) the residents were divided into two groups: primary or sample group with 278 patients suffering from atopic dermatitis and control group – with 300 conditionally healthy children.

Wide area epidemiological study estimated prevalence of Atopic Dermatitis figure (11.3%) in junior school level children of Tbilisi population and significant variation

(5.4-28.3%) of figures of prevalence of atopic dermatitis according to administrative districts; manifestation of Atopic Dermatitis in junior school level children of Tbilisi population mostly (39.6%) in 6-7 years old children and reveal with the same frequency in representatives of both sex.

Studying of Atopic Dermatitis revealed important risk factors of disease development: genetic load with allergic disease from mother side (OR- 10.27; 95% CI - 7.08-27.04); food allergy till one year (OR- 10.27; 95% CI -6.17-17.24); loaded perinatal anamnesis with medicinal allergy (OR- 9.09; 95% CI -1.98-57.94); loaded perinatal anamnesis with food allergy (OR- 7.99; 95% CI -3.17-21.38); early artificial feeding (OR-5.29; 95% CI 3.30-8.51); not conducting immunoprevention vaccine (OR- 4.98; 95% CI -0.99-33.65); cat in the family (OR- 3.95; 95% CI - 2.61-5.98); frequent conflicts in the family (OR-1.81; 95% CI - 1.22-2.69) most of which are controllable and their correction is the real perspective for decrease of disease.

Key words: atopic dermatitis, risk factors, epidemiological study.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА г. ТБИЛИСИ

Мгеладзе Н.П., Карселадзе Р.Л., Жоржолиани Л.Д., Карселадзе Е.Г.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили

Атопический дерматит (АД) является актуальной проблемой современной педиатрии. Актуальность проблемы АД обусловлена не только его высокой распространенностью в детской популяции, но и ранним началом, быстротой развития хронических форм, приводящих к снижению социальной адаптации и качества жизни и инвалидизации ребенка.

С целью выявления риск-факторов АД проведено обсервационное, аналитическое, ретроспективное исследование - случай-контроль. С этой целью в 5-и районах г. Тбилиси по методу кластерной рандомизации было выбрано 5 школ и, по заранее созданному эпидемиологическому вопросу, опрошено 2454 детей в возрасте 6-10 лет, из них 1303 были мальчики, 1151 – девочка. Диагноз АД был поставлен в 278-и (11,3%) случаях. Статистическая обработка полученных результатов была произведена по программному пакету SPSS

v.13. Выделены 2 группы: основная, в которую были включены 278 пациентов, больные АД и контрольная группа – 300 условно здоровых детей.

После проведения широкомасштабного эпидемиологического исследования были установлены: показатель развития атопического дерматита (11,3%) среди детского населения младшего школьного возраста г. Тбилиси; значительное колебание (5,4-28,3%) развития болезни по административным районам города; манифестация АД в детской популяции младшего школьного возраста г. Тбилиси чаще выявляется (39,6%) у детей в 6-7 летнем возрасте и с одинаковой частотой отмечается среди детей обоего пола.

Изучение количественной и качественной характеристики риск-факторов атопического дерматита позволило выявить значимые риск-факторы развития болезни: отягощенная наследственность с аллергическими заболеваниями со стороны матери (OR- 10.27; 95% CI - 7.08-27.04), пищевая аллергия до года (OR- 10.27; 95% CI -6.17-17.24), отягощенный перинатальный анамнез с медикаментозной (OR- 9.09; 95% CI -1.98-57.94) и пищевой аллергией (OR- 7.99; 95% CI -3.17-21.38); раннее искусственное питание (OR-5.29; 95 CI 3.30-8.51); игнорирование иммунопрофилактики (OR-4.98; 95% CI -0.99-33.65); наличие в семье кошек (OR- 3.95; 95% CI - 2.61-5.98); частые конфликты в семье (OR-1.81; 95% CI - 1.22-2.69); большинство из этих факторов можно избежать посредством своевременных мер профилактики и коррекции.

BONE MARROW-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELL PLASTICITY AND THEIR APPLICATION PERSPECTIVES

Menabde G., Gogilashvili K., Kakabadze Z., Berishvili E.

*Tbilisi State medical University, Department of Conservative Dentistry;
Department of Surgical Dentistry and Cranio-Facial Surgery; Department of Clinical Anatomy*

Stem cells are uncommitted entities capable of both self-renewal and differentiation into multiple cell lineages. In general, there are certain types of stem cell populations that are identified from embryonic and postnatal tissues. Embryonic stem cells are derived from mammalian blastocytes and theoretically have the ability to generate differentiated cell types arising from the three germ layers: mesoderm,

ectoderm and endoderm. In contrast, postnatal stem cells are thought to be tissue specific, committed precursors capable of developing into a restricted number of cell lineages. The post-natal bone marrow has traditionally been seen as an organ composed of two main systems rooted in distinct lineages-the hematopoietic tissue proper and the associated supporting stroma. The evidence pointing to a

putative stem cell upstream of the diverse lineages and cell phenotypes comprising the bone marrow stromal system has made marrow the only known organ in which two separate and distinct stem cells and dependent tissue systems not only coexist, but functionally cooperate. Originally examined because of their critical role in the formation of the hematopoietic microenvironment (HME), marrow stromal cells later came to center stage with the recognition that they are the stem/progenitor cells of skeletal tissues. More recent data are pointing to the unexpected differentiation potential of marrow stromal cells into cell types phenotypically unrelated to the cells in their tissue of origin.

Bone marrow stromal stem cells (BMSSCs), also known as mesenchymal stem cells, have been identified as a population of organized hierarchical postnatal stem cells with the potential to differentiate into osteoblasts, chondrocytes, adipocytes, cardiomyocytes, myoblasts and neural cells [1-15]. This multilineage stem cell potential permits to distinguish normal marrow stromal precursors from MSCs that are normally rare in adult human bone marrow (1×10^5) [1-5]. Cell suspensions derived from bone marrow or other tissues are the normal sources of MSCs. Cells may be expanded with complete medium in culture plates or flasks, where they adhere, start proliferating and form fibroblastic-like cell clusters (fibroblast colony forming units, CFU-F), whose number depends on MSC clonogenic potential of the sample [16-19]. Before cells become confluent, they are split and expanded in larger flasks, thus becoming a more and more homogenous adherent cell population that may proliferate without differentiating up to 40 generations [20-25].

Specific differentiation media can easily reveal MSCs nature of expanded, adherent stromal-like cells, which do not express specific markers, but a complex pattern of molecules, including CD105 (SH2), CD73 (SH3 and SH4), CD106 (VCAM-1), CD54 (ICAM-1), CD44, CD90, CD29, STRO-1 [26-30], as well as immune molecules such as HLA class I and II (the latter only upon the effect of interferon-gamma, IFN- γ) and CD119 (IFN- γ receptor) [31]. Hemopoietic markers, such as CD45 and CD34, are normally not expressed [32].

Mesenchymal stem cells and regenerative medicine.

BMSSCs and bone regeneration. Hematopoietic stem cells that give rise to all blood cells have been successfully isolated and applied clinically for the treatment of various hematological disorders and malignancies [33]. This long-term success of clinical stem cell therapy has fueled investigations into the potential therapeutic applications of other postnatal stem cell populations for the repair of damaged or diseased tissues. Whilst tissue engineering holds great promise, much work is still required to satisfy the high expectations placed upon ex vivo-expanded BMSSC to repair large bone defects or alter the destructive nature of disorders. On the basis of in vitro

observation that MSCs can differentiate into osteocytes and chondrocytes, many attempts have been made to use expanded MSCs for in vivo tissue repair [34,35]. Bone marrow-derived MSCs have been seeded on extracellular matrices such as hydroxyapatite and then implanted in vivo into NOD/SCID mice, subsequently observing bone formation [36]. In various animal models, MSCs have been used to repair segmental bone defects of critical size [37]. Similarly, hydroxyapatite matrices loaded with MSCs have been applied into a canine segmental bone defect [38]. Normal marrow-derived stromal cells have been infused into irradiated mice with osteogenesis imperfecta, a genetic disorder of mesenchymal tissues, determining functional bone and cartilage formation from the transplanted cells [39]. Similarly, bone marrow cells infused in children with osteogenesis imperfecta not only engrafted without any side effect, but also increased 3 months later the mean number of osteoblasts, the formation of new lamellar bone and the total body mineral content. In addition, they eventually lowered the frequency of fractures and enhanced the body growth rate [40]. Other studies in animals showed that the best route of MSC administration to induce local repair or regeneration of bone, cartilage or tendon is the in situ injection or implant [41,42].

These studies will improve our understanding of important molecular and environmental cues that regulate osteogenesis to help develop more effective future clinical therapies. Justifiably, there are currently strict guidelines on the growth conditions of stem cells destined for therapeutic use. Importantly, substantial advances in stem cell propagation are needed to prepare sufficiently large preparations of BMSSC while maintaining their capacity for multipotent development. In addition, the cells must differentiate in well-defined conditions, their proliferation after transplantation must be restricted, and they must perform the desired functions while remaining localized to the targeted tissue site. The pursuit of cellular-based therapies to regenerate craniofacial bone for therapeutic purposes has been driven by an increased demand for more efficient and less complicated clinical procedures that do not involve allogeneic tissue grafts or extraction of autologous bone from secondary sites [43]. For these reasons, it is proposed that cranial defects caused by trauma or genetic anomalies may be good models for BMSSC-mediated regeneration of bone and associated tissues. Recent studies clearly demonstrated that BMSSCs and adipose tissue-derived adult stromal cells can be used effectively to repair cranial defects in animal models [44,45]. These data indicate that this type of treatment may be a practical approach for clinical trials in humans. Whilst there is great potential in using BMSSCs to repair alveolar bone destruction caused by periodontal disease, the question remains as to whether different stromal stem cell populations share the same characteristics and properties, irrespective of the tissue source used. Recent studies have suggested differences between Gronthos et al. stromal stem cells derived from craniofacial and long

bone with respect to their proliferation capacity and tissue-regeneration capabilities [46]. Therefore, great care should be taken in designing stem cell-based therapies that utilize the appropriate stem cell populations from the most favorable donor site. This will ensure that the appropriate source of postnatal stem cell population is used to regenerate bone and associated tissues at different sites.

Post-natal marrow stromal cells as cells of the vascular wall.

The primitive marrow stroma is established in development through a complex series of events that takes place following the differentiation of primitive osteogenic cells, the formation of the first bone, and the vascular invasion of bone rudiments [47]. This intimate relationship of the stromal cells with the marrow vascularity is also found in the adult marrow. In the post-natal skeleton, bone and bone marrow share a significant proportion of their respective vascular bed [48]. The medullary vascular network, much like the circulatory system of other organs, is lined by a continuous layer of endothelial cells and subendothelial pericytes [49]. In the arterial and capillary sections of this network, pericytes express both ALP and α -SMA, both of which are useful markers for their visualization in tissue sections. In the venous portion, cells residing on the abluminal side of the endothelium display a "reticular" morphology, with long processes emanating from the sinus wall into the adjacent hematopoietic cords where they establish close cell-cell contacts, that convey microenvironmental cues to maturing blood cells. These particular adventitial reticular cells express ALP but not α -SMA under normal steady-state conditions. In spite of this, but in view of their specific position along with the known diversity of pericytes in different sites, organs and tissues, reticular cells can be seen as bona fide specialized pericytes of venous sinusoids in the marrow. Hence, phenotypic properties of marrow pericytes vary along the different sections of the marrow microvascular network (arterial/capillary versus post-capillary venous sinusoids).

Angiogenesis in all tissues involves the coordinated growth of endothelial cells and pericytes. Nascent endothelial tubes produce EGF and PDGF-B, which stimulate the growth and migration of pericytes away from the subintimal myoid cell layer of the vascular section. A precise ligand-receptor expression loop of PDGF-B produced by endothelial cells and expression of the cognate receptor on pericytes regulates the formation of a pericyte coating and its occurrence in physical continuity with the nascent vascular network. Interestingly, PDGF-receptor beta and EGF receptor are two of the most abundant tyrosine kinase growth factor receptors in BMSCs, and PDGF-B and EGF have been found to stimulate proliferation of BMSCs [50], indicating a physiological similarity between pericytes and BMSCs. In bone, as in any other organ, angiogenesis is normally restricted to phases of developmentally programmed tissue growth, but may reappear in tissue repair and regeneration or proliferative/neoplastic diseases. During normal

bone growth, endothelial cell growth, pericyte coverage, and bone formation by newly generated bone-forming cells occur in a precise spatial and temporal sequence, best visualized in metaphyseal growth plates. Growing endothelial tubes devoid of pericytes occupy the foremost 200 microns of the developing metaphysis [51]. Actively dividing abluminal pericytes and bone-forming osteoblasts are next in line. Progression of endochondral bone formation is dependent on efficient angiogenesis, and is blocked if angiogenesis is blocked, as illustrated by both experimental and pathological conditions. Experimentally, inhibition of VEGF signaling initiated by chondrocytes with blocking antibodies to the cognate receptor on growing blood vessels in the metaphysis results in a blockade not only of bone growth, but also of the related activities in the adjacent cartilage growth plates [52]. A remarkably similar event occurs naturally in rickets, and can be mimicked by microsurgical ablation of the metaphyseal vasculature. Taking into account the similarities in their physical relationship to the vasculature, the cellular response to growth factors, and expression of similar markers lead one to suspect that marrow pericytes and marrow stromal cells are the same entity. Pericytes are perhaps one of the most elusive cell types in the body, and their significance as potential progenitor cells has been repeatedly surmised or postulated [53-55]. Elegant as much as unconventional, experimental proof of their ability to generate cartilage and bone *in vivo*, for example, has been given in the past [56]. Likewise, it has been shown that retinal pericytes form cartilage and bone (and express Stro-1) *in vitro* [57]. But, there has been little definitive understanding of the origin of this elusive cell type. Current evidence suggests that there is most likely more than one source of pericytes throughout development and growth. First, during development, pericytes may be recruited during angiogenesis or vasculogenesis from neighboring resident mesenchymal cells. Secondly, as recently shown, pericytes may arise directly from endothelial cells or their progenitors. Third, they can be generated during angiogenesis, either pre- or post-natally, through replication, migration and differentiation of other pericytes downstream of the growing vascular bud [58-60]. With regards to bone marrow, this implies that marrow pericytes might also be heterogeneous in their mode of development and origin. Some may be recruited during blood vessel formation from resident, preexisting osteogenic cells; others may originate from endothelial cells; still others may grow from preexisting pericytes during vascular growth. Interestingly, it would be predicted from this model that a hierarchy of marrow stromal/progenitor cells exists. Some would be osteogenic in nature, while others would not. If so, one would expect to find multipotent cells with markers of osteogenic commitment, and multipotent cells with endothelial/pericytic markers. With respect to the phenotypic characterization of clonal stromal cells, evidence supporting a dual origin is indeed available.

Conclusions and future perspectives. The knowledge of the biology and the potential clinical use of MSCs have dramatically improved in the last few years. On the basis of in vitro evidence of MSC multilineage differentiation, most experiments with tissue engineering have been carried out with small animals or small size defects. Whilst it is clear that BMSSC-mediated osteogenesis has the capacity to integrate with pre-existing bone tissue, substantial progress in this and other approaches needs to be achieved for the accurate reassembly of functional complex organ systems. Some of the main issues are identification of the optimal precursor cell types, establishment of growth and differentiation conditions that meet safety and good manufacturing practice standards, and manipulation of the surrounding environment to allow transplanted cells to survive and function. Furthermore, parallel progress in the development of novel gene manipulation technologies and inductive biocompatible scaffold/material designs are equally as vital. It is anticipated that a concerted multidisciplinary approach is required to facilitate the reality and great potential benefits of cell-based tissue engineering applications.

REFERENCE

1. Azizi SA, Stokes D, Augelli BJ, DiGirolamo C, Prockop DJ. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats - similarities to astrocyte grafts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3908-3913.
2. Bacigalupo A, Frassoni F, Van Lint MT. Bone marrow or peripheral blood as a source of stem cells for allogeneic transplants. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 343-347.
3. Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S, Robey PG, Shi S. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. *J Dent Res* 2003; 82: 976-981.
4. Beresford JN. Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow. *Clin Orthop* 1989; 240: 270-280.
5. Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. *Nature* 2001; 414: 118-121.
6. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001; 19: 180-192.
7. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Licstainer S, Wright WE. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279: 349-352.
8. Broccoli D, Young JW, de Lange T. Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 9082-9086.
9. Bruder SP, Kurth AA, Shea M, Hayes WC, Jaiswal N, Kadiyala S. Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1998; 16: 155-162.
10. Buckner CD. Autologous bone marrow transplants to hematopoietic stem cell support with peripheral blood stem cells: a historical perspective. *J Hematother* 1999; 8: 233-236.
11. Castro-Malaspina H, Gay RE, Resnick G, Kapoor N, Meyers P, Chiarieri D, McKenzie S, Broxmeyer HE, Moore MA. Characterization of human bone marrow fibroblast colonyforming cells (CFU-F) and their progeny. *Blood* 1980; 56: 289-301.
12. Chen D, Ji X, Harris MA, Feng JQ, Karsenty G, Celeste AJ, Rosen V, Mundy GR, Harris SE. Differential roles for bone morphogenetic protein (BMP) receptor type IB and IA in differentiation and specification of mesenchymal precursor cells to osteoblast and adipocyte lineages. *J Cell Biol* 1998; 142: 295-305.
13. Counter CM, Hirte HW, Bacchetti S, Harley CB. Telomerase activity in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 2900-2904.
14. Counter CM, Botelho FM, Wang P, Harley CB, Bacchetti S. Stabilization of short telomeres and telomerase activity accompany immortalization of Epstein-Barr virus-transformed human B lymphocytes. *J Virol* 1994; 68: 3410-3414.
15. Counter CM, Gupta J, Harley CB, Leber B, Bacchetti S. Telomerase activity in normal leukocytes and in hematologic malignancies. *Blood* 1995; 85: 2315-2320.
16. Cowan CM, Shi YY, Aalami OO, Chou YF, Mari C, Thomas R, Quatro N, Contag CH, Wu B, Longaker MT. Adiposederived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 560-567.
17. Dennis JE, Carbillet JP, Caplan AI, Charbord P. The STRO-1+ marrow cell population is multipotential. *Cells Tissues Organs* 2002; 170: 73-82.
18. Doherty MJ, Ashton BA, Walsh S, Beresford JN, Grant ME, Canfield AE. Vascular pericytes express osteogenic potential in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 828-838.
19. van den Dolder J, Farber E, Spauwen PH, Jansen JA. Bone tissue reconstruction using titanium fiber mesh combined with rat bone marrow stromal cells. *Biomaterials* 2003; 24: 1745-1750.
20. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279: 1528-1530.
21. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation* 1974; 17: 331-340.
22. Friedlaender GE. Bone grafts. The basic science rationale for clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 786-790.
23. Fuchs E, Segre JA. Stem cells: a new lease on life. *Cell* 2000; 100: 143-155.
24. Gori F, Thomas T, Hicok KC, Spelsberg TC, Riggs BL. Differentiation of human marrow stromal precursor cells: bone morphogenetic protein-2 increases OSF2/CBFA1, enhances osteoblast commitment, and inhibits late adipocyte maturation. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1522-1535.
25. Gronthos S, Simmons PJ. The growth factor requirements of STRO-1-positive human bone marrow stromal precursors under serum-deprived conditions in vitro. *Blood* 1995; 85: 929-940.

26. Gronthos S, Graves SE, Ohta S, Simmons PJ. The STRO-1+ fraction of adult human bone marrow contains the osteogenic precursors. *Blood* 1994; 84: 4164-4173.
27. Gronthos S, Zannettino AC, Graves SE, Ohta S, Hay SJ, Simmons PJ. Differential cell surface expression of the STRO-1 and alkaline phosphatase antigens on discrete developmental stages in primary cultures of human bone cells. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 47-56.
29. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 13625-13630.
30. Gronthos S, Zannettino AC, Hay SJ, Shi S, Graves SE, Kortessidis A, Simmons PJ. Molecular and cellular characterization of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow. *J Cell Sci* 2003; 116: 1827-1835.
31. Gronthos S, Chen S, Wang C-Y, Robey PG, Shi S. Telomerase accelerates osteogenesis of bone marrow stromal stem cells by upregulation of CBFA1, osterix, and osteocalcin. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 716-722.
32. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998; 19: 18-54.
33. Gysin R, Wergedal JE, Sheng MH, Kasukawa Y, Miyakoshi N, Chen ST, Peng H, Lau KH, Mohan S, Baylink DJ. Ex vivo gene therapy with stromal cells transduced with a retroviral vector containing the BMP4 gene completely heals critical size calvarial defect in rats. *Gene Ther* 2002; 9: 991-999.
34. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: effects of dexamethasone and IL-1 alpha. *J Cell Physiol* 1996; 166: 585-592.
35. Horwitz EM. Marrow mesenchymal cell transplantation for genetic disorders of bone. *Cytotherapy* 2001; 3: 399-401.
36. Charbord P, Gown AM, Keating A et al. CGA-7 and HHF, two monoclonal antibodies that recognize muscle actin and react with adherent cells in human long-term bone marrow cultures. *Blood* 1985;66:1138-1142.
37. Peled A, Zipori D, Abramsky O et al. Expression of alpha-smooth muscle actin in murine bone marrow stromal cells. *Blood* 1991;78:304-309.
38. Galmiche MC, Koteliensky VE, Briere J et al. Stromal cells from human long-term marrow cultures are mesenchymal cells that differentiate following a vascular smooth muscle differentiation pathway. *Blood* 1993;82:66-76.
39. Charbord P, Tavian M, Humeau L et al. Early ontogeny of the human marrow from long bones: an immunohistochemical study of hematopoiesis and its microenvironment. *Blood* 1996;87:4109-4119.
40. Schmitt-Graff A, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-smooth muscle actin is expressed in a subset of bone marrow stromal cells in normal and pathological conditions. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1989;57:291-302.
41. Lundberg LG, Lerner R, Sundelin P et al. Bone marrow in polycythemia vera, chronic myelocytic leukemia, and myelofibrosis has an increased vascularity. *Am J Pathol* 2000;157:15-19.
42. Hellstrom M, Kal n M, Lindahl P et al. Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development* 1999;126:3047-3055.
43. Satomura K, Derubeis AR, Fedarko NS et al. Receptor tyrosine kinase expression in human bone marrow stromal cells. *J Cell Physiol* 1998;177:426-438.
44. Hunter WL, Arsenault AL, Hodsman AB. Rearrangement of the metaphyseal vasculature of the rat growth plate in rickets and rachitic reversal: a model of vascular arrest and angiogenesis renewed. *Anat Rec* 1991;229:453-461.
45. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999;5:623-628.
46. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H et al. Microvascular pericytes: a review of their morphological and functional characteristics. *Histol Histopathol* 1991;6:269-286.
47. Sims DE. The pericyte—a review. *Tissue Cell* 1986;18:153-174.
48. Brighton CT, Lorich DG, Kupcha R et al. The pericyte as a possible osteoblast progenitor cell. *Clin Orthop* 1992;287-299.
49. Doherty MJ, Canfield AE. Gene expression during vascular pericyte differentiation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1999;9:1-17.
50. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Gonzalez P et al. Inducible perivascular cells contribute to the neochondrogenesis in grafted perichondrium. *Anat Rec* 1991;229:1-8.
51. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Lopez-Alonso A et al. Pericytes as a supplementary source of osteoblasts in periosteal osteogenesis. *Clin Orthop* 1992;275:280-286.
52. DeRuiter MC, Poelmann RE, VanMunsteren JC et al. Embryonic endothelial cells transdifferentiate into mesenchyma cells expressing smooth muscle actins in vivo and in vitro. *Circ Res* 1997;80:444-451.
53. Yamashita J, Itoh H, Hirashima M et al. Flk1-positive cell derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. *Nature* 2000;408:92-96.
54. Nicosia RF, Villaschi S. Rat aortic smooth muscle cells become pericytes during angiogenesis in vitro. *Lab Invest* 1995;73:658-666.
55. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997;277:242-245.
56. Bennett JH, Joyner CJ, Triffitt JT et al. Adipocytic cells cultured from marrow have osteogenic potential. *J Cell Sci* 1991;99:131-139.
57. Beresford JN, Bennett JH, Devlin C et al. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci* 1992;102:341-351.
58. Weiss L. Haemopoiesis in mammalian bone marrow. *Ciba Found Symp* 1981;84:5-21.
59. Galotto M, Campanile G, Robino G et al. Hypertrophic chondrocytes undergo further differentiation to osteoblast-like cells and participate in the initial bone formation in developing chick embryo. *J Bone Miner Res* 1994;9:1239-1249.

60. Gentili C, Bianco P, Neri M et al. Cell proliferation, extracellular matrix mineralization, and ovotransferrin transient expression during in vitro differentiation of chick hypertrophic chondrocytes into osteoblast-like cells. *J Cell Biol* 1993;122:703-712.
61. Riminucci M, Bradbeer JN, Corsi A et al. Vis-a-vis cells and the priming of bone formation. *J Bone Miner Res* 1998;13:1852-1861.
62. Bianco P, Gehron Robey P. Marrow stromal stem cells. *J Clin Invest* 2000;105:1663-1668.
63. Komori T, Yagi H, Nomura S et al. Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997;89:755-764.
64. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V et al. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997;89:747-754.

SUMMARY

BONE MARROW-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELL PLASTICITY AND THEIR APPLICATION PERSPECTIVES

Menabde G., Gogilashvili K., Kakabadze Z., Berishvili E.

Tbilisi State medical University, Department of Conservative Dentistry; Department of Surgical Dentistry and Cranio-Facial Surgery; Department of Clinical Anatomy

The aim of this review is to summarize recent developments in research on the characteristics of bone marrow-derived mesenchymal stem cell plasticity. Stem cells are uncommitted entities capable of both self-renewal and differentiation into multiple cell lineages. In general, there are certain types of stem cell populations that are identified from embryonic and postnatal tissues. Embryonic stem cells are derived from mammalian blastocytes and theoretically have the ability to generate differentiated cell types arising from the three germ layers: mesoderm, ectoderm and endoderm. In contrast, postnatal stem cells are thought to be tissue specific, committed precursors capable of developing into a restricted number of cell lineages. Bone marrow stromal stem cells (BMSSCs), also known as mesenchymal stem cells, have been identified as a population of organized hierarchical postnatal stem cells with the potential to differentiate into osteoblasts, chondrocytes, adipocytes, cardiomyocytes, myoblasts and neural cells. Recently, studies on the plasticity of BMSSCs challenge the traditional dogma that the differen-

tiation and commitment of postnatal stem cells are limited to cell populations resident in their local environment. Current boneregenerative techniques, such as autologous bone grafting, allografts and alloplastic materials, have limitations that hinder their use in a wider range of clinical conditions. Hence, the development of improved methods, such as BMSSC-mediated bone regeneration, is necessary for achieving future viable therapeutic alternatives.

Key words: bone marrow-derived stem cells, mesenchymal stem cells, bone regeneration, stem cell plasticity.

РЕЗЮМЕ

ПЛАСТИЧНОСТЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Менабде Г.Т., Гогилашвили К.Т., Какабадзе З.Ш., Беришвили Е.Р.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапевтической стоматологии; департамент хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; департамент клинической анатомии

В обзорной статье рассматриваются свойства мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, а также возможность их использования в медицине. Стволовые клетки являются нейтральными единицами, способными к самовозобновлению и дифференцироваться в различные типы клеток. Эмбриональные стволовые клетки получают из бластоцистов и способны дифференцироваться в клетки мезодермального, эктодермального и энтодермального происхождения, а постнатальные стволовые клетки являются предшественниками определенных типов клеток. Стромальные стволовые клетки костного мозга также известны как мезенхимальные стволовые клетки, обладают способностью дифференцироваться в остеобласты, хондроциты, адипоциты, кардиомиоциты, миобласты и нервные клетки. Исследования пластичности мезенхимальных стволовых клеток костного мозга выявило, что дифференцировка постнатальных стволовых клеток не ограничена. На современном этапе развития медико-биологической науки, стволовые клетки могут быть с успехом применены в клинической практике.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И СЕРДЦЕ ПОСЛЕ ВРЕМЕННОГО ВЫКЛЮЧЕНИЯ ПЕЧЕНИ ИЗ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ

Кикалишвили Л.А., Рамишвили М.Б., Кипиани Э.Г., Сулаберидзе Г.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент топографической и клинической анатомии*

Как известно, широкомасштабные операции на печени требуют временного ее выключения из общего кровообращения, что связано с определенным риском, в частности, развитием повреждения печени и внутренних органов [1-3], порой носящим необратимый характер и приводящим организм к гибели.

В хирургической практике нередко встречаются случаи, когда выключение печени из общего кровотока производится на фоне ее холестатического повреждения ввиду сдавливания печеночного протока крупными опухолями, кистой эхинококка или другими образованиями [4-10]. Следовательно, выключение печени из общего кровотока в таких случаях связано с большим риском и прогноз постоперационного выздоровления неопределен.

Целью исследования явилось установление особенностей воздействия ишемии, вызванной временным выключением печени из общего кровотока, и пост-ишемического восстановления кровообращения на измененные холестазами головной мозг и сердце.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 12-и половозрелых крысах весом 150-200 г.

Операции проводились в условиях нормотермии под масочным эфирным наркозом. Брюшную полость вскрывали срединным разрезом. При вскрытии брюшной полости находили печеночно-двенадцатиперстную связку (ПДС), выделяли общий желчный проток, накладывали две лигатуры (дистальную - максимально ближе к двенадцатиперстной кишке) и перерезали проток. Спустя 6 дней снова вскрывали брюшную полость, ПДС и ворота печени пропитывали 0,25% раствором новокаина (1-2 мл) и пережимали ПДС турникетом на 10 минут. Куски сердца и головного мозга для исследования забирали спустя 15 минут, 24, 48 часов после снятия турникета с портального комплекса. Животных забивали под эфирным наркозом.

Для оценки общеморфологических изменений органов применяли методы окраски гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином (метод Ван Гизона), после чего целенаправленно применяли такие морфологические методы, как электронная микроскопия, гисто- и цитохимические методы.

Статистическую обработку материала проводили в соответствии со средним арифметическим расчетом (M) и отклонением от него ($\pm m$) со среднеарифметической квадратной погрешностью (σ).

Результаты и их обсуждение. На 15-ой минуте, после восстановления кровоснабжения печени на фоне шестидневного холестаза, гистологическое строение миокарда, в основном, сохраняется. В некоторых участках отмечаются кровенаполнение, интерстициальный отек и жировая дистрофия миокардиоцитов. В большинстве миокардиоцитов поперечнополосатость слабо выражена. В некоторых местах обнаруживается фрагментация миокардиоцитов, мелкие капли суданфильных липидов и резкое сокращение количества гликогена.

На электронограммах в кардиомиоцитах выявлен отек миофибрилл и митохондрий; кристы митохондрий понижены и кое-где претерпевают деструкцию, прозрачность матрикса повышена. Расширены цистерны саркоплазматического ретикулума. В некоторых кардиомиоцитах выявляются осмофильные капли липидов.

В головном мозге отмечаются резко выраженные перичеллюлярный и периваскулярный отеки. Большинство пирамидальных нейроцитов коры головного мозга претерпевает дистрофические, некробиотические и некротические изменения. Отмечается процесс нейрофагии.

По данным электронной микроскопии в цитоплазме нейронов имеются множественные митохондрии в разных фазах повреждения, обнаруживаются расширение эндоплазматических цистерн и дегрануляция. Оболочка ядер некоторых нейроцитов сморщена и нарушена ее целостность, в пресинапсах уменьшено количество синаптических воздушных пузырьков. Большинство синапсов распавшие и сохранены только десмосомные контакты. Периваскулярно и перичеллюлярно отмечаются сильный отек, а в капиллярах - явления стаза.

На 24-м часу после восстановления кровоснабжения печени гистологическое строение миокарда, в основном, сохранено. В некоторых участках отмечается интерстициальный отек. В отдельных капиллярах просматриваются агрегаты эритроцитов; миокардиоциты отечны. В большинстве миокардиоцитов поперечнополосатость слабо выражена, в некоторых местах выявляются оча-

говые некрозы (рис. 1), мелкие капли суданофильных липидов. Количество гликогена по сравнению с нормой резко уменьшено, однако, по сравнению с 15-минутным сроком слегка повышено.

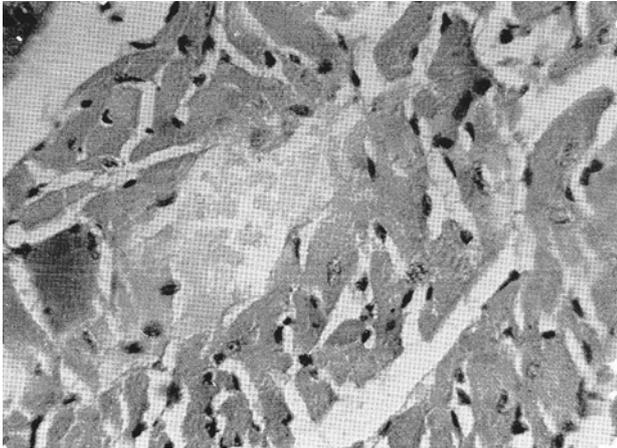


Рис. 1. Миокард. На фоне холестаза после временного выключения печени из кровообращения и на 15-ой минуте после восстановления ее кровоснабжения. Очаговый некроз миокардиоцитов. Световой микроскоп. Гематоксилин и эозин. X480

По данным электронной микроскопии в миокардиоцитах вновь обнаруживаются отек и деструкция митохондрий, уменьшение их количества и прозрачности матрикса; поочередность I и A дисков стерто, отмечается деструкция миофибрилл, вакуолизация саркоплазматического ретикулума.

В головном мозге по сравнению с 15-минутным сроком еще больше усиливаются дисциркуляторные, некробиотические и некротические изменения. Отмечаются явления нейрофагии, резко выраженный перичеллюлярный и периваскулярный отеки. Большинство пирамидальных нейроцитов коры претерпевают поражающие изменения. Интенсивность процессов повреждения и распространения повышена по сравнению с 15-минутным сроком.

Электронной микроскопией выявляются тяжелые изменения митохондрий нейронов коры, вакуолизация, деструкция-фрагментация и пикноз их мембран. Перичеллюлярный отек более резко выражен вокруг олигодендроглиоцитов (рис. 2). В пресинапсах количество пузырьков уменьшено.

На 48-м часу после восстановления кровоснабжения печени гистологическое строение миокарда, в основном, сохранено. В некоторых участках отмечаются такие же изменения, как на предыдущем сроке эксперимента: отек миокардиоцитов и интерстиции, жировая дистрофия (рис. 3). Поперечнополосатость миокардиоцитов стерта. Количество гликогена по сравнению с нормой уменьшено.

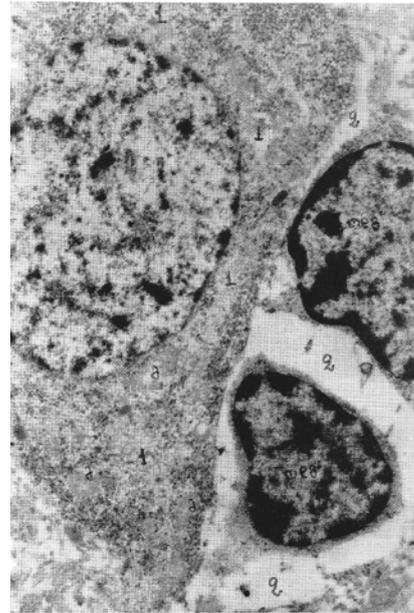


Рис. 2. Головной мозг. На фоне холестаза после временного выключения печени из кровообращения и на 24-м часу после восстановления ее кровоснабжения. Пирамидальные нейроциты, в цитоплазме которых отмечаются очаги хроматолиза (1), деструкция митохондрий и перичеллюлярный отек, который особенно сильно выражен вокруг олигодендроцитов (2). Электронный микроскоп. X1500

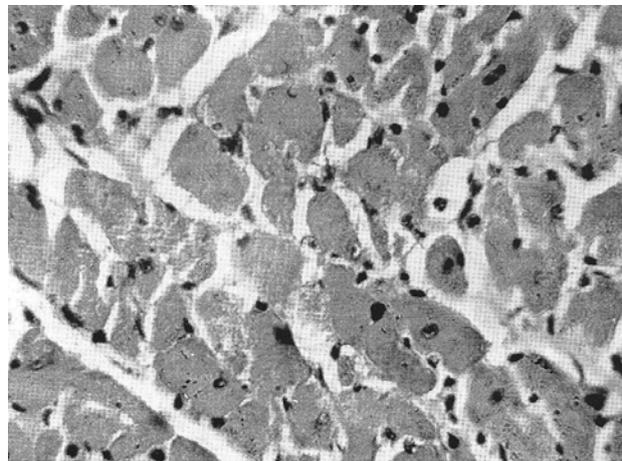


Рис. 3. Миокард. На фоне холестаза после временного выключения печени из кровообращения и на 48-м часу после восстановления ее кровоснабжения. Видны опухшие миокардиоциты, отечность интерстиции. Световой микроскоп. Гематоксилин и эозин. X480

Электронной микроскопией в некоторых миокардиоцитах митохондрии претерпевают деструкцию, выявляются также очаги деструкции миофибрилл, нарушение изотропной и анизотропной периодичности, расширение цистерн саркоплазматического ретикулума, в некоторых кардиомиоцитах видны капли липидов.

В головном мозге все же отмечаются остро выраженные перичеллюлярный и периваскулярный отеки, пирамидальные нейроны коры претерпевают дистрофические, некробиотические и некротические изменения. Выявляется выпадение полей нейрона. Просматривается процесс нейрофагии.

Электронной микроскопией в части нейронах коры обнаруживаются дезорганизация митохондрий, дегрануляция зернистой эндоплазматической сети, в пресинапсах - уменьшение количества синаптических пузырьков; в просвете некоторых капилляров - сладжи эритроцитов и сильный периваскулярный отек (рис. 4).

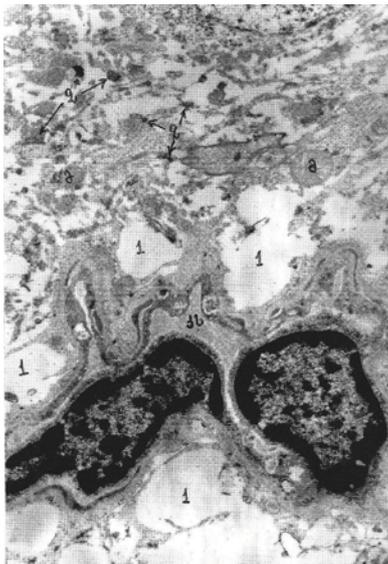


Рис. 4. Головной мозг. На фоне холестаза после временного выключения печени из кровообращения и на 48-м часу после восстановления ее кровоснабжения; сильный периваскулярный отек (1), просвет капилляров сужен. Экстрацеллюлярно разбросаны оторванные части десмосом (2), поврежденные митохондрии, структуры распавшихся синапсов. Электронный микроскоп. X1500

Таким образом, на фоне предварительного шестидневного холестаза, после временного (10 мин) выключения печени из кровоснабжения и ее восстановления в разные сроки (15 мин, 24 ч, 48 ч), в печени и во внутренних органах, в частности, в сердце, головном мозге развиваются значительные гистохимические, ультраструктурные и метаболические изменения. При холестазах поражающие изменения специфичны в отношении интенсивности и времени возникновения, продолжительности протекания и патогенеза. Специфичность поражающих изменений в органах выражается в том, что в условиях холестаза эти изменения проявляются после восстановления кровоснабжения печени в более ранние сроки, чем это происходит без холестаза.

В частности, изменения вследствие поражения мозга в виде периваскулярного и перичеллюлярного отеков,

нейрофагии и пролиферации глии проявляются в ближайшие сроки после снятия ишемии. Указанные поражения становятся более тяжелыми на 24-48 часу.

В сердце, также как и в головном мозге, на 15-ой минуте после восстановления кровоснабжения отмечаются тяжелые изменения, что проявляется в дисметаболических изменениях на уровне световой и электронной микроскопии; эти изменения продолжают и в последующие сроки, включительно 48-часовой срок.

Отмеченный факт указывает на неоднозначность развившихся в условиях холестаза изменений в печени и других внутренних органах (в головном мозге, сердце), по своей значимости в развитии общей необратимости организма.

Несмотря на то, что основные поражающие изменения, т.е. очаг первичного поражения, расположен в печени, которая с самого начала претерпевает значительные изменения, она, как легко регенерирующий орган, почти также легко осуществляет коррекцию собственной структуры и функции, нежели другие жизненно важные органы. Головной мозг и сердце состоят из высокодифференцированной ткани и дальнейшая реабилитация их поражения происходит медленно или вовсе не происходит. Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что продолжительность времени выключения печени из кровоснабжения зависит не столько от степени поражения печени, насколько от изменений, происходящих в головном мозге, сердце и других органах, а также масштабов этих изменений.

Анализ полученных нами данных позволяет заключить, что при проведении широкомасштабных операций на печени, временно выключенной из кровоснабжения, для успешного течения постоперационного периода реабилитационные мероприятия следует концентрировать на реабилитации жизненно важных органов, так как конечный результат оперативного вмешательства зависит именно от их состояния. Из этого следует также, что при планировании широкомасштабных операций, которые требуют временного выключения печени из кровоснабжения, предварительно следует изучить состояние головного мозга, сердца, почек с целью адекватного определения показаний, противопоказаний и предстоящих осложнений, и что главное, по возможности следует снять холестаз и его результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кикалишвили Л.А. Влияние на организм временного выключения печени из кровоснабжения при нормотермии, застое желчи, гипотермии и при условиях лечения препаратом плаферон ЛБ. Автореф. дисс. Д-ра мед. наук. Тб.: 1999.

2. Кикалишвили Л.А., Сулаберидзе Г.Д. Морфологические изменения головного мозга после временного выключения печени из кровоснабжения и в разные сроки после его восстановления. Сборник научных трудов 2003; 39: 295-298.
3. Кикалишвили Л.А. Морфологические изменения в миокарде после временного выключения печени из кровоснабжения в эксперименте. Georgian Medical News 1998; 11: 44-45.
4. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Орлов С.Ю. и др. Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении окклюзионных поражений внепеченочных желчных протоков. Щадящие методы лечения в хирургии. Тезисы конференции. М.: 2003; 76-83.
5. Соколов А.А., Перминова Г.И., Кангсепп Н.А., Грицкова И.В. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства при опухолевой обструкции желчных протоков. Современные проблемы практической хирургии. Сборник научных трудов под редакцией проф. Кузнецова Н.А. 2000; 110-116.
6. Старков Ю.Г., Солоднина Е.Н., Шишин К.В., Иштуова М.А., Назаренко Н.А. Временное эндоскопическое стентирование желчных протоков. Хирургия 2007; 6: 20-25.
7. Eken H, Ozturk H, Buyukbayram H. Dose-related effects of dexamethasone on liver damage due to bile duct ligation in rats. World Gastroenterol. 2006; 12(33): 5379-83.
8. Ito Y, Bethea NW, Baker GL, McCuskey MK, Urbaschek R, McCuskey RS. Hepatic microcirculatory dysfunction during cholestatic liver injury in rats. Mikrocirkulation 2003; 10 (5): 421-32.
9. Masai T., Sawa Y., Othake S. et al. Hepatic dysfunction after ventricular mechanical assist in patients with end-stage heart failure: role of inflammatory response and hepatic microcirculation. Ann Thorac Surg. 2002; 73(2): 549-55.
10. Pisters P.W.T., Hudec W.A., Hess K.R. et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive Patients. Annals of surgery 2001; 234: 1: 47-55.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHANGES IN BRAIN AND HEART AFTER THE TEMPORARY LIVER EXCLUSION FROM THE BLOODSTREAM DURING THE CHOLESTASIS

Kikalishvili L., Ramishvili M., Kipiani E., Sulaberidze G.

Department of Topographic and Clinical Anatomy at the Tbilisi State Medical University

The aim of the study was the detection of the peculiarities of the changes in brain and heart, developed by the cholestasis after ischemia (due to the temporary liver exclusion from the bloodstream) and post-ischemic restoration of bloodstream.

The experimental study was carried out on 12 mature rats (weight 150-200 g). After the creation of 5 day cholestasis pattern, the exploration and clamping of the hepato-duodenal ligament was done for 10 minutes. After the 15 minutes, 24 hours and 48 hours of the clamp withdrawal from the portal complex, the pieces of the heart and the brain were investigated. The aether narcosis was applied for the anaesthesia purpose.

The changes peculiar to the brain damage (perivascular and pericellular swelling, proliferation of glia and neurophagia) were observed shortly after the removal of the ischemia. The mentioned changes were dramatic after 24-48 hours of experimentation.

The study suggests that the dramatic changes were developed in the brain and cardiac tissues after 15 min. of the experimentation. Mentioned changes are dismetabolic processes and they continuing in the later terms, including the 48 hours later of the experimentation.

Key words: cholestasis after ischemia, cholestasis, bloodstream, liver, myocardium, brain.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И СЕРДЦЕ ПОСЛЕ ВРЕМЕННОГО ВЫКЛЮЧЕНИЯ ПЕЧЕНИ ИЗ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ

Кикалишвили Л.А., Рамишвили М.Б., Кипиани Э.Г., Сулаберидзе Г.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент топографической и клинической анатомии

Целью исследования явилось определение особенностей воздействия ишемии, вызванной временным выключением печени из общего кровотока, и пост-ишемического восстановления кровообращения на измененные холестазом головной мозг и сердце.

Эксперименты проведены на 12-и половозрелых крысах весом 150-200 г. На фоне 6-дневного холестаза вскрывали брюшную полость и пережимали турникетом печеночно-двенадцатиперстную связку на 10 минут. Кусочки сердца и головного мозга для исследования забирали спустя 15 минут, 24, 48 часов после снятия турникета с портального комплекса. Животных забивали под эфирным наркозом.

Выявлено, что изменения вследствие поражения мозга в виде периваскулярного и перицеллюлярного отеков,

нейронофагии и пролиферации глии проявляются в ближайшие сроки после снятия ишемии. Указанные поражения усугубляются спустя 24-48 часов.

В сердце, также как и в головном мозге, на 15-й

минуте после восстановления кровоснабжения отмечаются тяжелые нарушения, что выражается в дисметаболических изменениях на уровне световой и электронной микроскопии и они продолжают в последующие сроки, включительно 48-часовой срок.

EFFECTS OF CARVEDILOL, LOZARTAN AND TRIMETAZIDIN ON FUNCTIONAL PARAMETERS OF ISOLATED HEART OF RATS AT OXIDATIVE STRESS

Antelava N., Gabunia L., Gambashidze K., Petriashvili Sh., Bejitashvili N.

Tbilisi State Medical University

It is well known that healthy state of organism to a great extent has been determined by balanced ratio of pro- and antioxidant systems. Although free radicals are now thought to be involved in many physiologic processes and are vitally important [1], accumulation of free radicals reveals destructive affects. The most important pro-oxidants involve: superoxide free radical (O_2^-) and peroxide radical in the form of hydrogen peroxide (H_2O_2). Enzymes that rapidly remove these free radicals are: peroxidases, catalases and superoxide dismutases. Stress induced, or artificially administered hydrogen peroxide in organism is neutralized by antioxidant enzyme – catalase. However, at ischemia and hypoxia respectively, concentration of catalase decreases approximately by 25-45% [2]. Pro-oxidants literally swamp the enzyme systems for removing them and result in serious destructive and even lethal effects on the cells. Any deviation of the above-mentioned balance in favor of pro-oxidant system results in insufficiency of anti-oxidant enzymes, scavengers of oxygen free radicals, and entire antioxidant defensive system. As a result bio-membranes, lipids, sulphhydryl bonds of proteins and nucleotides of DNA suffer from exaggerated lipid peroxidation [5,6]. Thus, oxidative stress leading to excessive production and accumulation of cytotoxic free radicals is the major problem of organism in general.

According to literature carvedilol (β -, α -adrenoblocker with antioxidant ability), losartan (AT1-angiotensin blocker), and trimetazidin (blocking enzyme-3-cetoacyl KoA thylase, thereby inhibiting pathological oxidation of fatty acids, have different mechanisms of action and belong to different pharmacological groups however, in common, they reveal anti-oxidant features and inhibitory effects at so called “oxidative stress” [3].

Proceeding from the aforesaid, we were aimed to investigate effects of carvedilol, losartan and trimetazidin on functional

parameters of isolated heart (heart rate, volume speed of coronary blood flow ml/min) of rats at oxidative stress.

Material and methods. Effects of carvedilol, losartan and trimetazidin on functional parameters of isolated heart (heart rate - HR, volume speed of coronary blood flow and - VsCBf ml/min) have been studied with the use of Langendorff's method [1,2]. Isolated heart was perfused with Krebs-Henselait's standard solution (NaCl-118 mM, kcl - 4,7 mM, CaCl 2 - 2,5 mM, MgSO4 - 1,2 mM, KH2PO2 - 1,2 mM, NaHCO3 - 25 mM, Na- ethylendi-amintetraacetate - 0,5mM, glucose - 11 mM.). Solution was oxygenized, using oxygen balloon. Temperature of solution was maintained at 37,4- 37,5⁰ C) with water thermostat.

Experiments were carried out on 32 pubertal white rats (with body mass 220-250 g). Etherized and heparinized experimental animals underwent thoracic section. Using Langendorff's method, removed hart was hanged on special device, providing information about heart rate (HR) and volume speed of coronary blood flow (VsCBf - ml/min). Investigated parameters (HR and VsCBf - ml/min) were studied 20-30 min. later after hanging the heart and set up a method. Oxidative stress was induced through perfusion of hydrogen peroxide (with concentration - 4.10 -5M) [1,2].

Experimental animals were subdivided into four major groups. The group I – control (involved 8 untreated rats). Groups: II, III, IV (n=8/8/8 rats) – subjected to pharmacological remedies according to the following scheme: the group II animals (n=8) during 10 days were treated with minimal therapeutic doses of beta adrenoblocker – carvedilol (0,8 mg/kg a day); the group III animals (n=8) were treated with AT1-blocker – losartan (8 mg/kg a day)

therapy, and the group IV animals (n=8) were treated with trimetazidin (3 mg/kg a day). Used pharmacological remedies with minimal therapeutic doses normally have no effects on hemodynamic [4,6,7,10].

Experiments were conducted according to the following scheme: initially HR and VsCBf were studied in both, untreated (control) and treated (group II,III, IV) animals. Further oxidative stress was induced (using hydrogen peroxide), and parameters (HR and VsCBf) of all investigated group animals were recorded in the dynamic with 5,10 and 15 minute intervals. Obtained results were analyzed statistically according to the Student's t criterion.

Results and their discussion. The results of investigations have shown (table) that in the Group I studied parameters (heart rate and volume speed of coronary blood flow - HR and VsCBf - ml/min) on the background of hydrogen peroxide influence were reduced compared to the initial parameters. HR was reduced - by 60,1% (p<0,001), 61,2% (p<0,001), 22,3% (p<0,05), and - VsCBf – by 55,6% (p<0,01), 57,8% (p < 0,001), 33,3% (p<0,05) after 5, 10 and 15 minutes respectively. HR and VsCBf were more or less normalized only 15 minutes later. In the group II, III, and IV animals, on the background of treatment after influence of H₂O₂ reduction of the same parameters was mild, even, and not as marked as it was in the group I animals.

Tables 1-4. Heart rate (HR) and volume speed of coronary blood flow (VsCBf) of isolated heart at oxidative stress induced by hydrogen peroxide and on the background of treatment with Carvedilol, Lozartan and Trimetazidin

1

P Functional parameters of the isolated heart	Initial parameters	Control Group I Oxidative stress (+H ₂ O ₂)		
		5 min. later	10 min. later	15 min. later
Heart rate (per min.)	206,0±6,0	82,2±3,4 p<0,001	80,0±1,7 p<0,001	160,1±4,2 p<0,05
VsCBf (ml/min.)	9,0±0,3	4,0±0,2 p<0,01	3,8±0,2 p<0,001	6,0±0,1 p<0,05

2

P Functional parameters of the isolated heart	Initial parameters	Group II – Carvedilol Oxidative stress (+H ₂ O ₂)		
		5 min. later	10 min. later	15 min. later
Heart rate (per min.)	180,0±3,7	110,8±2,5 p<0,05	150,0±1,9 p<0,01	170,0±2,4 p>0,1
VsCBf (ml/min.)	9,8±0,4	5,8±0,3 p<0,02	7,0±0,3 p<0,05	9,4±0,2 p>0,1

3

Functional parameters of the heart	Initial parameters	Group III – Lozartan L Oxidative stress (+H ₂ O ₂)		
		5 min. later	10 min. later	15 min. later
Heart rate (per min.)	218,0±5,8	103,0±4,9 p<0,02	105,1±3,4 p<0,01	170,0±2,7 p<0,01
VsCBf (ml/min.)	10,2±0,4	4,5±0,2 p>0,001	5,7±0,09 p<0,02	8,0±0,1 p<0,05

4

P Functional parameters of the heart	Group IV – Trimetazidin Oxidative stress (+H ₂ O ₂)		
	Initial parameters	5 min. later	10 min. later
Heart rate (per min.)	212,0±8,6	120,0±4,8 p<0,01	145,0±6,5 p<0,01
VsCBf (ml/min.)	10,5±0,3	5,9±0,2 p<0,01	6,0±0,2 p<0,01

P – in comparison with initial parameters

Although before oxidative stress in the group of animals treated with carvedilol HR was reduced compared to the control parameters, carvedilol resisted reduction of HR and VsCBf at oxidative stress and revealed positive cardio protective effect. In case of carvedilol - HR was reduced - by 38,5% (p<0,05), 16,7% (p<0,01), 5,6% (p>0,1), and VsCBf – by

40,8% (p<0,02), 28,6% (p<0,05), 4,1% (p > 0,1) after 5, 10 and 15 minutes respectively. Worthy of note, that reduction of VsCBf after 15 minute was not statistically significant. Perhaps, efficacy of carvedilol at oxidative stress induced by hydrogen peroxide is related to either activation of catalase, or reduced production of hydroxyl radicals.

At treatment with losartan HR was reduced by 52,8% ($p < 0,02$), 51,8% ($p < 0,01$), 21,9% ($p < 0,01$) and VsCBf – by 43,9% ($p > 0,001$), 42,9% ($p < 0,02$), 21,6% ($p < 0,05$) after 5, 10 and 15 minutes respectively. However, tendency to resist reduction of HR and VsCBf (revealed at oxidative stress) was obvious.

After oxidative stress at treatment with trimetazidin HR was reduced by 43,4% ($p < 0,01$), 31,6% ($p < 0,01$), 10,4% ($p > 0,1$), and VsCBf – by 44,8% ($p < 0,01$), 42,9% ($p < 0,01$), 16,2% ($p < 0,05$) after 5, 10 and 15 minutes respectively (table N2,3,4). Reduction of HR and VsCBf were more expressed than at treatment with carvedilol, but slightly marked than to those of control group animals at treatment with losartan.

According to the obtained results used pharmacological remedies revealed more or less protective effects at oxidative stress that had been reflected on functional parameters of the heart - HR and VsCBf. Carvedilol and trimetazidin had well expressed antioxidant and cardio protective effects at oxidative stress provoked by hydrogen peroxide compared to losartan. Moreover, effect of carvedilol on HR and VsCBf was especially obvious than effects of trimetazidin. Antioxidant and positive treatment effects of carvedilol could be explained by its wide range of pharmacological ability: as nonselective β -adrenoblocker (via inhibition of adenylatecyclase and decreasing cyclic adenosinmonophosphate), and $\alpha 1$ -adrenoblocker (decreasing activation of phospholipase C and concentration of inositoltriphosphate, diacylglycerole and Ca^{++}) [7,8,9]. We suppose that positive treatment effects of carvedilol on HR and VsCBf at oxidative stress are related with wide range of pharmacological mechanisms of preparation. Cardio protective effects of carvedilol at oxidative stress (revealed in our experiments) along with other positive cardio hemodynamic peculiarities perhaps is very important and could be used successfully at treatment of cardio-vascular system diseases [6,7].

REFERENCES

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1992; 45-50.
2. Жлоба А.А. Активные формы кислорода при сердечно-сосудистой патологии. Артериальная гипертензия 2000; 6: 2.
3. Преображенский Д.В., Павлова А.В., Тарькина Е.В. Ингибиторы нейрогуморальных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2005;7 (11):1-12.
4. Чудновская Е.А., Стругинский А.В. Применение блокаторов АП1 – рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии. РМЖ 2004; 12 (9): 1-10.
5. Ernster L. Lipid peroxidation in biological membranes: mechanism and implications in biomedical and clinical aspects of CoQ. Elsevier, Amsterdam. 2001, 6: 45-58.

6. Halliwell B., Gutteridge G. Free radicals in biology and medicine. New York, Oxford University Press: 2005; 20-24.
7. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H, et al. Effects of vasodilatory β -adrenoreceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney. Hypertension 2001; 33:467-71.
8. Mancini G, Henry G, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The Trend Study. Circulation 2006; 94:258-65.
9. Qadry F., Arens T., Schwartz E., Hauser W., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and AT1 receptor antagonist restore nitric oxide synthase (NOS) activity and neuronal NOS expression in the adrenal glands of spontaneously hypertensive rats. Jpn. J. Pharmacol., 2001; 85 (4): 365-369.
10. Rochmani R., Levi Z., Zadok B.S., Ravid M. Losartan and Lercardipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. Clin. Pharmacol. Ther. 2002; N72(3): 302-307.

SUMMARY

EFFECTS OF CARVEDILOL, LOZARTAN AND TRIMETAZIDIN ON FUNCTIONAL PARAMETERS OF ISOLATED HEART OF RATS AT OXIDATIVE STRESS

Antelava N., Gabunia L., Gambashidze K., Petriashvili Sh., Bejitashvili N.

Tbilisi State Medical University

Effects of carvedilol, losartan and trimetazidin on functional parameters of isolated heart (heart rate and volume speed of coronary blood flow) of rats at oxidative stress have been studied with the use of Langendorf's method. Experiments have been carried out on 32 pubertal white rats (with body mass 220-250 g). Oxidative stress was induced through perfusion of hydrogen peroxide (with concentration - 4.10 - 5 M). Obtained results were analyzed statistically according to the Student's t criterion. Studies have shown that carvedilol and trimetazidin have well expressed antioxidant and cardio protective effects at oxidative stress provoked by hydrogen peroxide compared to losartan. Moreover, effect of carvedilol on HR and VsCBf was especially obvious than effects of Trimetazidin. Antioxidant and positive treatment effects of carvedilol could be explained by its wide range of pharmacological ability: as nonselective β -adrenoblocker (via inhibition of adenylatecyclase and decreasing cyclic adenosinmonophosphate), $\alpha 1$ -adrenoblocker (decreasing activation of phospholipase C and concentration of inositoltriphosphate, diacylglycerole and Ca^{++}) and antioxidant. It is suggested that positive effects of carvedilol on HR and VsCBf at oxidative stress are related with wide range of pharmacological mechanisms

of preparation. Cardio protective effects of carvedilol at oxidative stress (revealed in our experiments) along with other positive cardio - hemodynamic peculiarities perhaps is very important and could be used successfully at treatment of cardio-vascular system diseases.

Key words: heart rate, coronary blood flow, carvedilol, losartan, trimetazidin, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА, ЛОЗАРТАНА И ТРИМЕТАЗИДИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Антелава Н.А., Габуния Л.Ю., Гамбашидзе К.Г., Петриашвили Ш.Г., Бежиташвили Н.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет

В наших исследованиях изучено влияние карведилола, лозартана и триметазидина на функциональные параметры изолированного сердца (частота сердечных сокращений, объемная скорость коронарного потока) по

методу Лангендорфа. Эксперименты проведены на беспородных крысах (n=32, m=200-250 г.) Оксидативный стресс был вызван добавлением в перфузируемый раствор Кребса Генселаита перекиси водорода (в концентрации 4.10⁻⁵ М). Результаты исследований статистически обработаны компьютерной программой «Биостатистика», с применением критерия Стьюдента. Полученные данные показали, что карведилол и триметазидин с лозартаном проявляют кардиопротективные свойства при оксидативном стрессе; причем, у лозартана этот эффект был минимальным; положительное влияние карведилола на изменения частоты сердечных сокращений и объемной скорости коронарного кровотока на фоне перекиси водорода было более очевидным, чем у триметазидина и лозартана, что, очевидно, обусловлено широким спектром фармакологических механизмов действия карведилола, в частности, неселективным бета и альфа 1-адреноблокирующим действием, а также, антиоксидантным эффектом. Обнаруженный нами кардиопротективный эффект карведилола при оксидативном стрессе на изолированном сердце, наряду с другими положительными кардиогемодинамическими свойствами, по всей вероятности, имеет большое значение в высокой эффективности этого препарата при лечении кардио-васкулярных заболеваний.

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Бурджанадзе Г.М., Дачанидзе Н.Т., Карапетян М.С., Менабде К.О., Кошоридзе Н.И.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили,
факультет точных и естественных наук*

Стресс глобальная проблема, тесно связанная с процессами индустриализации и глобализации. Ответ организма на стресс возникает в случаях, когда спрос к индивидууму превышает те персональные и социальные ресурсы, которые он может мобилизовать [10].

Исследования последних лет указывают на то, что хронический стресс оказывает сильное действие на биохимические показатели организма. Согласно литературным данным, в условиях стресса нарушаются функции клетки и возникают такие заболевания, как атеросклероз, амиотропный латеральный склероз, заболевания Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона и др. [6, 17]. В основе этих заболеваний лежит нарушение

процессов клеточного метаболизма. Для осуществления метаболических процессов, клетке необходима энергия, основным источником которой является АТФ. Постоянство количества АТФ особенно значимо для клеток, характеризующихся высокой энергетической потребностью, например для клеток ЦНС и миоцитов. При повышенной потребности энергии (например, при судорогах), или при уменьшении генерации энергии потребность АТФ превышает её синтез, что приводит к снижению её ресурсов. В подобных условиях количественное содержание АТФ балансируется креатин/креатинфосфокиназа/фосфокреатиновой системой. Эффективная работа этой системы регулируется действием фермента креатинфосфокиназы (КФК), осуществляю-

шим трансфосфорилирование между креатином (Cr) и фосфокреатином (PCr) [11]. В клетках встречаются 5 изоформ фермента, из них три – цитозольные формы, а две – митохондриальные. Митохондриальная креатинфосфокиназа осуществляет превращение креатина в фосфокреатин за счет АТФ, который синтезируется при окислительно-восстановительных процессах. При некоторых нейродегенеративных заболеваниях в поврежденных регионах головного мозга отмечается понижение цитозольной креатинфосфокиназы, что связано с посттрансляционной модификацией фермента [2,4,5,12]. В частности, в молекуле фермента отмечается повышение содержания карбонильных групп, свидетельствующих о значительной роли посттрансляционной модификации, влияющей на изменение активности фермента.

Было показано, что митохондриальная креатинфосфокиназа (MtСК) препятствует генерации кислородного радикала, индуцирующего такие процессы как апоптоз, ишемические и нейродегенеративные заболевания. Полученные данные свидетельствуют о разрушительном воздействии реакционного кислорода, приводящего к нейропатии. Таким образом, модуляция ферментов, контролирующих оксидационный стресс, представляет основную линию развития терапии. Выдвинутое предположение основывается на протекторном эффекте креатина в заболеваниях Хантингтона, Паркинсона и амиотропного латерального склероза. Важно отметить, что для нейродегенеративных заболеваний характерно снижение синтеза АТФ в нейронах. Из вышесказанного следует, что протекторный эффект креатина обусловлен возникновением фосфокреатина, способствующего повышению генерации АТФ [3,9,14].

Головной мозг характеризуется высоким содержанием MtСК. Активность MtСК связывает окислительное фосфорилирование и продукцию митохондриальной PCr, превращая тем самым Cr в PCr за счет генерируемой в митохондриях АТФ [3]. PCr экспортируется в цитозоль, тогда как продуцируемый АДФ перекачивается назад, в митохондрии, способствуя повышению интенсивности окислительного фосфорилирования. Также показано, что повышение активности MtСК способствует снижению митохондриальной проницаемости, что может повлечь за собой клеточный апоптоз и некроз [3].

Целью настоящего исследования явилось определить эффективность тех ферментативных систем, которые активно участвуют в процессе синтеза и генерации энергетических молекул, в частности, в процессах гликолиза и цикла Кребса, а также активность креатинфосфокиназы на фоне 30-дневного хронического стресса, вызванного нарушением циркадного ритма и изоляцией.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 40-ка половозрелых белых лабораторных крысах мужского пола, которые были распределены на 4 группы, по 10 в каждой. Крысы содержались в индивидуальных вольерах и подвергались социальной изоляции в условиях темноты (темнота/свет=23,5/0,5 час). В указанных условиях животные находились в течение 30-и дней. Контрольная группа состояла из животных, находящихся в общем вольере в естественных условиях (темнота/свет=10,00/14,00 час). В ходе эксперимента животные, усыпленные хлороформом, подвергались декапитации с целью извлечения мозга. Митохондриальные и цитозольные фракции получали методом дифференциального центрифугирования в градиенте сахарозы [12].

Креатинкиназа (СК) катализирует реакцию превращения креатина в фосфокреатин. Полученные фосфаты определяются спектрофотометрически в виде фосфованадий-молибденового комплекса. Инкубационная смесь содержала исследуемую суспензию (0,1 мл) и 0,5 мл раствора креатина (1,9 мМ), приготовленного на глициновом буфере (рН-9,7). В смесь добавляли АТФ (0,07 мМ) и инкубировали в течение 60 мин. при 37°C. Ферментативную реакцию прекращали добавлением трихлоруксусной (ТХУ) кислоты (14%) и пробы центрифугировали при 3000g 10 мин. В супернатант добавляли смесь аммония ванадата и аммония молибдата (1:1), после чего интенсивность синей окраски измеряли спектрофотометрически при $\lambda=400\text{нм}$ [15].

Сукцинатдегидрогеназную активность митохондрий определяли колориметрически с помощью 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразольного бромида (МТТ) и синего формазана. Митохондрии промывали дважды инкубационным раствором, приготовленным на буфере HEPES (140 мМ NaCl, 5мМ KCl, 5мМ NaHCO₃, 1,1мМ MgCl₂, 5,5мМ глюкозы и 20мМ HEPES, рН-7,4) и инкубировали в течение 45-и мин. при 37°C в инкубационном растворе, содержащем МТТ (0,5мг/мл) и 3мМ сукцината. После этого жидкость отделяли от осадка и продукт синего формазана растворяли в 0,3мл 100% раствора диметилсульфоксида. Интенсивность окраски определяли спектрофотометрически при $\lambda=540\text{нм}$ [14].

Метод определения альдолазной активности основан на определении концентрации щелочнолабильного фосфора триозофосфатов. Инкубационная смесь содержала 1мл глицинового буфера (0,1М, рН- 9,0), 0,25мл раствора фруктозо-1,6-дифосфата (2мМ) и 0,25мл раствора гидразина (0,1М). В инкубационную смесь добавляли 20мкл исследуемого раствора и проводили инкубацию в течение 3-х мин. при 37°C, после чего реакцию прекращали добавлением 2М-ого раствора NaOH. Пробы оставляли на 20 мин. при комнатной

температуре и измеряли содержание неорганического фосфора спектрофотометрически при $\lambda = 340\text{нм}$ [7].

Концентрацию креатина в исследуемых пробах определяли при помощи диагностических тест-систем (“Dia Sys”, Germany). Об интенсивности синтеза оксида азота судили по продукту (NaNO_2) реакции между NO и молекулярным кислородом. С этой целью в 0,4 мл исследуемой среды добавляли 0,2 мл реактива Гриса и инкубировали в течение 15-и мин. при комнатной температуре, после чего, оптическую плотность исследуемых растворов измеряли спектрофотометрически при $\lambda=540\text{нм}$ [13]. Белок определяли по методу Лоури. Полученные данные статистически обрабатывали методом Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Известно, что формирование хронического стресса под воздействием различных факторов происходит ступенчато и проявляется в изменении физиологических и биохимических параметров. Исходя из этого, было изучено изменение ферментативной активности в результате 10-, 20- и 30-дневного стресса (рис. 1). Выяснилось, что 10-дневный стресс не влияет на активность СК. Как видно из рисунка, снижение ферментативной активности наблюдается после 10-дневного стресса, в 20-дневном стрессовом периоде. По сравнению с контролем, ферментативная активность митохондриальной и цитозольной изоформ уменьшается на 20-25%. Исключение представляет цитозоль коры больших полушарий, где СК активность, по сравнению с показателем 10-дневного стресса, характеризуется незначительным снижением. Что касается ферментативной активности при 30-дневном стрессе, то эти показатели по сравнению с 20-дневным стрессом, почти не изменяются. Исключение представляет митохондриальная фракция гиппокампа, где отмечается приблизительно 15% снижение ферментативной активности.

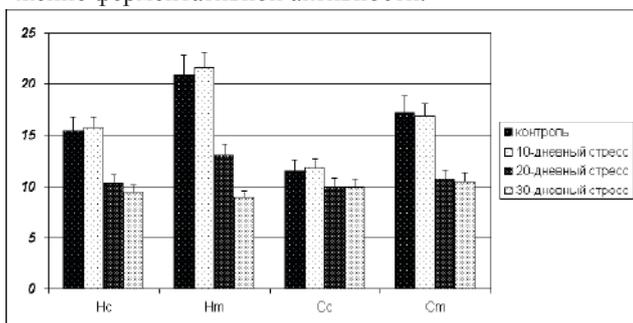


Рис. 1. Динамика изменения креатинфосфокиназной активности головного мозга белых крыс при хроническом стрессе. На оси ординат - креатинфосфокиназная активность, выраженная $\mu\text{MР}/\text{мг белок}^1\text{мин}$. Hc - цитозольная фракция гиппокампа, Hm - митохондриальная фракция гиппокампа. Cc - цитозольная фракция коры больших полушарий, Cm - митохондриальная фракция коры больших полушарий

Активность СК сопряжена с процессом окислительного фосфорилирования и предполагается, что ферментативная активность пропорциональна интенсивности митохондриальных процессов. Для получения ответа на данный вопрос была изучена активность сукцинатдегидрогеназы – фермента цикла Кребса, в коре головного мозга и в гиппокампе, в условиях хронического стресса. Выяснилось, что при стрессе активность фермента как в гиппокампе, так и в коре головного мозга белых крыс, по сравнению с контролем, понижается. Необходимо отметить, что высокой ферментативной активностью характеризуется кора больших полушарий, а 10-дневный хронический стресс снижает активность фермента приблизительно на 70% (рис. 2). При 30-дневном стрессе также наблюдается снижение ферментативной активности.

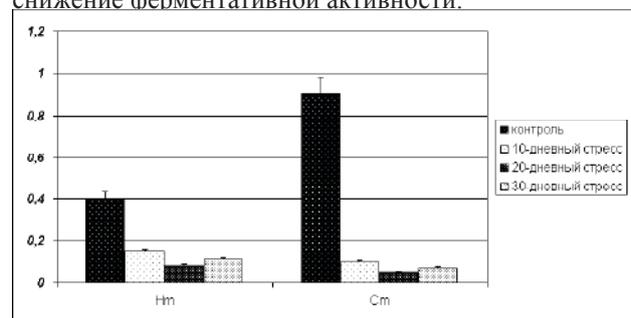


Рис. 2. Динамика изменения сукцинатдегидрогеназной активности головного мозга белых крыс при хроническом стрессе. На оси ординат - изменение оптической плотности при $\lambda=540\text{нм}$. Hm – митохондриальная фракция гиппокампа, Cm - митохондриальная фракция коры больших полушарий

Известно, что в снабжении клетки АТФ-ом, кроме окислительного фосфорилирования, принимает участие также цитозольный анаэробный процесс – гликолиз. Исходя из этого, появился интерес к определению интенсивности гликолиза во время хронического стресса. Этот процесс был изучен на примере активности фермента альдолазы. Полученные результаты представлены на рис. 3. Из полученных данных следует, что в условиях 10-дневного хронического стресса резко повышается альдолазная активность (приблизительно на 200%), после чего активность, по сравнению с 10-дневным стрессом, также резко снижается (90%). Полученные данные указывают на предельное снижение интенсивности процесса гликолиза.

Как видно из представленных данных, во время 30-дневного хронического стресса, вызванного нарушением циркадного ритма и изоляцией, понижается как креатинфосфокиназная активность, так и сам процесс синтеза АТФ, что влияет на количество энергетически богатых соединений. В этом процессе особую чувствительность проявляет гиппокамп. Как известно, гиппокамп представляет область головного

мозга, ответственную за такие важные процессы, как формирование эмоций у животных, обучение и память. Можно предположить, что нарушение энергетического баланса в условиях хронического стресса отрицательно влияет на эти процессы.

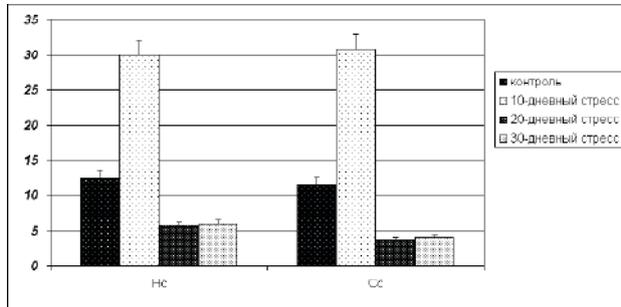


Рис. 3. Изменение альдолазной активности головного мозга белых крыс при хроническом стрессе. На оси ординат - количество щелочнолабильного фосфора триозофосфатов, выраженная $\mu\text{M P/mg белок}^{-1}\text{мин}^{-1}$. Hc - цитозольная фракция гиппокампа, Cc - цитозольная фракция коры больших полушарий

Исходя из вышеизложенного, задача исследования состояла в выявлении внутриклеточных сигнальных процессов, обеспечивающих стабильность вышеописанных метаболических реакций. Оксид азота (NO) является как внутриклеточным, так и межклеточным мессенджером, который принимает активное участие в регуляции различных метаболических процессов, и тем самым обеспечивает нормальное функционирование организма. NO ответственен за регуляцию активности ряда ферментов, в частности, компонентов дыхательной цепи и ферментов гликолиза. Из рис. 4 следует, что количество NO при 30-дневном хроническом стрессе, коррелирует с изменением активности изученных ферментов. В частности, отмечается повышение концентрации NO. Литературные данные относительно количественного изменения NO в условиях стресса неоднозначны [16]. Исходя из полученных данных, не исключено, что снижение активности ферментов, участвующих в мобилизации и образовании клеточной энергии, может быть вызвано увеличением количества оксида азота. Известно, что NO свои эффекты в клетке реализует различными путями. Одним из них является взаимосвязь с креатином, являющимся субстратом фермента креатинфосфокиназы. Известно также, что креатин обладает протекторной функцией по отношению к окислительно-восстановительному статусу клетки, нарушение этого процесса приводит к апоптозу или некрозу [1].

Исходя из этого, была установлена динамика изменений концентрации креатина при 30-дневном хроническом стрессе (рис. 5). Из полученных данных следует, что содержание креатина изменяется после 10-дневного стресса. На 10-ый день существенные изменения не

наблюдаются, однако на 20-ый день стресса во всех изучаемых фракциях отмечается снижение концентрации креатина, по сравнению с контролем.

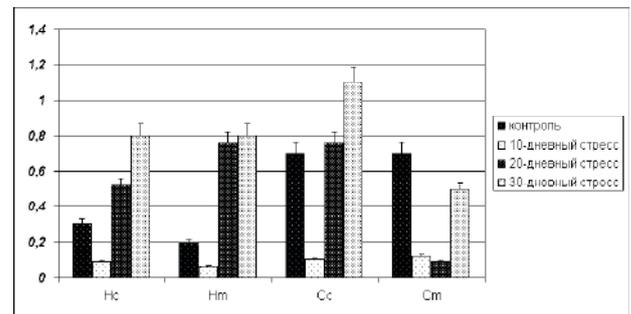


Рис. 4. Динамика изменения количественного содержания NO в головном мозге белых крыс при хроническом стрессе. На оси ординат - количество NO (мМ). Hc - цитозольная фракция гиппокампа, Hm - митохондрии гиппокампа, Cc - цитозольная фракция коры больших полушарий, Cm - митохондрии коры больших полушарий

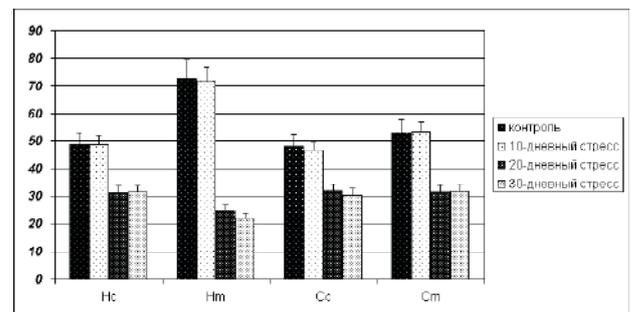


Рис. 5. Количественное изменение содержания креатина головного мозга белых крыс при хроническом стрессе. На оси ординат - количественное содержание креатина (микромоль). Hc - цитозольная фракция гиппокампа, Hm - митохондриальная фракция гиппокампа, Cc - цитозольная фракция коры больших полушарий, Cm - митохондриальная фракция коры больших полушарий

Полученные результаты указывают на то, что во время 30-дневного хронического стресса происходят функциональные изменения клеточных процессов, что, в конечном счете, отражается и на энергетических изменениях, происходящих в головном мозге.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe K., Matsuki A. Measurement of cellular 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) reduction activity and LDH release using MTT. *J. Neurosci. Res.* 1974; 38: 325-329.
2. Aksenov M.Y., Aksenova M.V., Butterfield D.A., Geddes J.W., Markesbery W.R. Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Neuroscienc.* 2001; 103: 373-383.
3. Brustovetsky N, LaFrance R, Purl KJ, Brustovetsky T.

- et al. Age-dependent changes in the calcium sensitivity of striatal mitochondria in mouse models of Huntington's Disease. *J. Neurochem.* 2005;93: 1361-1370.
4. Bürklen T.S., Hirschy A., Wallimann T. Brain-type creatine kinase BB-CK interacts with the Golgi Matrix Protein GM130 in early prophase. *Mol Cell Biochem.* 2007; 297: 53-64.
5. Bürklen T.S., Schlattner U., Homayouni R., Gough K., Rak M., Szeghalmi A., Wallimann T. The Creatine Kinase/ Creatine Connection to Alzheimer's Disease: CK-Inactivation, APP-CK Complexes and Focal Creatine Deposits. *J Biomed Biotechnol.* 2006; 3: 35936-35945.
6. Cernak I, Savic V, Kotur J, Prokic V, Kuljic B, Grbovic D, Veljovic M Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. *Dev. of Research on Magnesium.* 2000; 13: 29-36.
7. Chappel A., Hoogenraad N.J., Holmts R.S. Purification and properties of the native form of rabbit liver aldolase. *Biochem. J.* 1975; 175: 377-384.
8. De Robertis E. Structural components of the synaptic region. *Handbook of Neurochemistry 1969*; 2: 365-372.
9. Dolder M., Walzel B., Speer O. et al. Inhibition of the Mitochondrial Permeability Transition by Creatine Kinase Substrates. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 17760-17766.
10. Eysenck M.W., Keane M.T. *Cognitive Psychology: A Student's Handbook (4th Ed.)*. Philadelphia: Psychology Press: 2000.
11. Kekelidze T., Khait I., Togliatti A., Benzecry J.M., Weiringa B., Holtzman D. Altered brain phosphocreatine and ATP regulation when mitochondrial creatine kinase is absent. *J. Neurosci. Res.* 2001; 66: 866-872.
12. Meyer L.E., Machado L.B., Santiago A.P., Da-Silva W.S. et al. Mitochondrial creatine kinase activity prevents reactive oxygen species generation: antioxidant role of mitochondrial kinase-dependent ADP re-cycling activity. *J Biol Chem.* 2006; 281: 37361-37371.
13. Pahan K., Liu X., McKinney M.J., Wood C., Sheikh F.G., Raymond J.R. Induction of nitric oxide synthase and activation of nuclear factor-kB in primary astrocytes. *J. Neurochem.* 2000; 74: 2288-2295.
14. Pfeiffer F. E., Homburger H., Yanagihara T. Creatine kinase BB isoenzyme in CSF in neurologic diseases. Measurement by radioimmunoassay. *Arch. Neurol.* 1983; 40: 169-172.
15. Ueda I., Wada T. Determination of inorganic phosphate by the molybdovanadate method in the presence of ATP and some interfering organic bases. *Anal. Biochem.* 1970; 37: 169-174.
16. Welch W.J., Suhan J.P. Cellular and biochemical events in mammalian cells during and after recovery from physiological stress. *J. Cell Biol.* 1986; 103: 2035-2052.
17. Youn H., Ji I., Ji H.P., Markesbery W.R., Ji T.H. Under-expression of Kalirin-7 Increases iNOS Activity in Cultured Cells and Correlates to Elevated iNOS Activity in Alzheimer's Disease Hippocampus. *J Alzheimers Dis.* 2007; 12: 271-281.

SUMMARY

CHANGES IN WHITE RAT BRAIN ENERGETIC CELLS UNDER STRESS INDUCED BY VIOLATED DIURNAL CYCLE

Burjanadze G., Dachanidze N., Karapetyan M., Menabde K., Koshoridze N.

Faculty of Exact and Natural Sciences, Tbilisi Iv. Javakhsvili State University

Dynamic trends of changes in the activity of creatinkinase, aldolase and succinatedehydrogenase in brain cells under 30-day long stress induced by isolation and violated diurnal cycle were studied. It was shown that these enzymes heterogeneously responded to 30-day long stress. Particular sensitivity was recorded succinatedehydrogenase that showed the decline of activity in various sections of the brain at 60-80% on average. Unlike succinatedehydrogenase, aldolase activity increased on the 10th day of stress and then declined. Similar results were seen in relation to phosphokinase activity. It was observed that the change in the activity of the enzymes in question was accompanied by quantitative changes in nitric oxide NO. In accordance with experimental data we suggested that the main signal molecule causing changes in enzyme activity should be NO.

Key words: brain, stress, creatinkinase, succinatedehydrogenase, enzyme activity.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Бурджанадзе Г.М., Дачанидзе Н.Т., Карапетян М.С., Менабде К.О., Кошоридзе Н.И.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, факультет точных и естественных наук

Изучена динамика изменения активности креатинфосфокиназы, альдолазы и сукцинатдегидрогеназы головного мозга белых крыс в условиях хронического стресса, индуцированного 30-дневным нарушением циркадного ритма и изоляцией. Установлено, что исследуемые ферменты неоднозначно реагируют на 30-дневный стресс. Особую чувствительность проявляет сукцинатдегидрогеназа; активность этого фермента в различных областях головного мозга после 10-дневного стресса снижается, в среднем, на 60-80%. В отличие от сукцинатдегидрогеназы, активность альдолазы на 10-ый день стресса воз-

растает, а снижение ферментативной активности наступает после 10-дневного хронического стресса. Аналогичные результаты получены при исследовании креатинфосфокиназной активности.

Полученные результаты указывают на то, что во время 30-дневного хронического стресса происходят функциональные изменения клеточных процессов, что, в конечном счете, отражается и на энергетических изменениях, происходящих в головном мозге.

ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЕ РАССЛАБЛЕНИЕ И СОКРАЩЕНИЕ СОСУДИСТЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ

Бибилури Е.И.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе

В 1980 г. Фархготт Р. и соавт. [9] впервые описали расслабление гладких мышц изолированных артерий с сохраненным эндотелием, индуцированное ацетилхолином. Работа сразу привлекла к себе особое внимание и в последующем способствовала появлению новых сообщений об эндотелий-зависимых феноменах регуляции гладкой мускулатуры различных артерий [5,18,19,29,31]. Было установлено, что нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации наблюдаются при гиперхолестеринемии [23] артериальной гипертензии [27]; сахарном диабете [26] гипергомоцистеинемии [25] и др.

Целью исследования явился анализ ретроспективной и текущей научной информации по вопросу участия эндотелиоцитов в регуляции тонуса гладких мышц.

Эндотелий-зависимое расслабление гладких мышц.

Упомянутое выше открытие Фархготта и соавт [9] произошло благодаря эндогенно высвобождаемому оксиду азота (NO). На сегодняшний день уже известно, что оксид азота формируется из аминокислоты L-аргинина посредством семейства ферментов – синтаз оксида азота (NOS). Формирование NO в сосудистых эндотелиальных клетках происходит в ответ на химическое и физическое раздражение (напряжение сдвига) и необходимо для поддержания вазодилаторного тонуса, что имеет принципиальное значение для регуляции кровотока и артериального давления [17]. NO обладает антиоксидантным действием. Синтезированный в эндотелиуме и/или в тромбоцитах оксид азота способен ингибировать агрегацию и адгезию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, а также осуществить модулирование пролиферации гладкомышечных клеток [20]. Оксид

азота задействован в регуляции многих других физиологических процессов в качестве нейромедиатора, а также в реализации иммунологических реакций; в данном исследовании мы не касаемся этих вопросов, а подчеркнем лишь то, что NO является мощным вазодилатором, модулирующим тонус сосудов, приводя к вазорелаксации опосредованно через повышение уровня циклического гуанозин монофосфата [21]. Нормально функционирующий эндотелий характеризуется непрерывной базальной выработкой NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина, а снижение синтеза NO является главным фактором в развитии дисфункции эндотелия.

В отличие от немозговых сосудов в артериях головного мозга влияние ацетилхолина на эндотелий-опосредуемое расслабление является спорным вопросом [12]. Можно сослаться на работы Ли Т. [15,16], выполненные на артериях мозга кошки и свиньи, в которых сообщается, что экзогенный ацетилхолин инициировал расслабление. Эффект устранялся деэндотелизацией. Некоторые авторы, однако, утверждают, что в базилярной артерии собаки ацетилхолин не вызывает подобного эффекта [28] и считают, что единственным источником ацетилхолина в стенке артерий мозга могут быть холинергические терминалы, которые морфологически не настолько хорошо выражены, чтобы выделять медиатор в количестве, достаточном для проникновения к эндотелиоцитам.

Брадикинин (в отличие от ацетилхолина) вызывает значительное эндотелий-зависимое расслабление гладких мышц [7,8]. Тем не менее, по сей день не ясно, является

ли этот феномен проявлением физиологической регуляции, либо он характерен лишь для патологических состояний [24,28].

Тромбин на мозговых артериях собаки проявляет себя как активатор эндотелий-зависимого расслабления. Однако, следует заметить, что он вызывает быстро проходящую реакцию и постепенно расслабление сменяется сократительным ответом. Предполагается, что тромбин активирует два разных типа циторекцепторов. Первый тип находится в эндотелиоцитах, а второй – в гладкомышечных клетках. Поскольку тромбин относится к числу уникальных плазменных белков, вызывающих церебральную вазоконстрикцию [22], то можно полагать, что повреждение эндотелия в сочетании с повышенной активностью системы прокоагулянтов – весьма опасное состояние, играющее роковую роль в патогенезе церебрального спазма с последующим субарахноидальным кровоизлиянием [3,28].

К числу факторов, способных активировать расслабление гладких мышц, следует отнести и вазопрессин [2,11]. По всей вероятности, этот нейропептид вызывает расслабление путем активации V_1 -вазопрессинэргических рецепторов, локализованных на эндотелиальных клетках. Ингибиторы циклооксигеназы и липооксигеназы не влияют на расслабляющий эффект вазопрессина [30]. Это обстоятельство позволяет исключить из рассуждений возможное влияние простаглицлина в данном феномене, ранее высказанное в работе Бэлча с соавторами [1]. Эндотелий-зависимое расслабление, вызванное вазопрессинном в базилярной артерии собаки, предотвращается подавлением Na^+ - K^+ -АТФ-азы и по настоящее время не ясно, связан ли этот факт с подавлением АТФ-азы клеток эндотелия, или он вызван подавлением транспортного фермента в клетках гладких мышц.

Интересно, что вазопрессин способен оказывать мощное констрикторное влияние на периферические артерии как *in vivo*, так и *in vitro* [4]. Причем на изолированных полосках доказано его эндотелий-зависимое действие [10]. Эти эффекты вызываются физиологически допустимыми концентрациями гормона, которые возможны как в нормальном состоянии, так и во время геморрагии, септического шока, повышения внутричерепного давления.

Периваскулярная аппликация вазопрессина не изменяет диаметра пиальных артериол [14], однако, интракаротидная инъекция этого пептида в высоких дозах закономерно приводит к увеличению мозгового кровотока [13]. Эти, на первый взгляд, противоречивые данные, прекрасно дополняют друг друга, если признать, что единственной точкой приложения вазопрессина в артериях мозга является эндотелиальная клетка. Различия эффектов вазопрессина в церебральных и периферических артериях

позволяют считать, что при повышении концентрации гормона происходит перераспределение крови между периферическим и мозговым сосудистыми руслами.

Эндотелий-зависимое сокращение гладких мышц.

Если эндотелий сохранен, то острая аноксия способна вызвать сокращение гладких мышц мозговых артерий. Такой эффект наблюдается на полосках базилярной артерии собаки. Аноксия также вызывает усиление сократительных реакций на простаглицдин F_{2a} , 5-гидрокситриптамин, КС1 и уридин-5-трифосфат. Удаление эндотелия в таких опытах резко ослабляет сократительные реакции, обусловленные аноксией. Ингибиторы циклооксигеназы не предотвращают эндотелий-зависимое действие аноксии. Однако, если эндотелий поврежден, то эти ингибиторы как бы маскируют происхождение аноксического сокращения, направляя метаболизм эндогенной арахидоновой кислоты по липооксигеназному типу, приводящему к выработке других метаболитических посредников, усиливающих вход кальция в гладкомышечные клетки [28].

Аноксия способна также предотвратить эндотелий-зависимое расслабление, вызванное вазопрессинном или тромбином. Предполагается, что в этом случае происходит выделение из эндотелиоцитов фактора, вызывающего сокращение и подавление выработки фактора, вызывающего расслабление. Вероятно, такой механизм лежит в основе аноксического спазма магистральных артерий мозга, выявленного ранее Мчедлишвили Г.И. [32].

Представляет интерес вопрос о роли эндотелия в формировании фазовой ритмической активности гладких мышц. Такая активность может быть вызвана повышением концентрации K^+ во внеклеточной среде. Следовательно, она не связана с выбросом норадреналина из адренергических нервных окончаний. Однако, такая активность подавляется ингибиторами циклооксигеназы и Na^+ , K^+ -насоса. Простаглицдины F_{2a} и E_2 извращают действие этих ингибиторов и усиливают как амплитуду, так и частоту ритмических сокращений. Можно предположить, что под влиянием ионов калия в эндотелиоцитах происходит циклическое торможение продукции простаглицлина и простаглицлинов, влияющих на работу Na^+ , K^+ -АТФ-азы гладкомышечных клеток [29]. Показано, что в полоске с поврежденным эндотелием ритмическая активность гладких мышц пиальных артерий подавляется, что указывает на участие эндотелиоцитов в саморегуляции их сократительной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belch J., Skall M., McKenzie F. DDAVP stimulates prostacyclin production. *Thromb. Haemostas.* 1982; 47: 122-123.

2. Bockman C.S. Jefferies W., Pettinger W., Abel P. Endothelium, vasopressin receptors, and resistance to DOCA-salt hypertension. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 1993; 34 (1):H15-H21.
3. Bogatcheva N., Garcia J., Verin A. Molecular Mechanisms of Thrombin-Induced Endothelial Cell Permeability. *Biochemistry* 2002; 67 (1): 75-84.
4. Cowley A., Quillen E., Skelton M. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Fed. Proc.* 1983; 42: 3170-3176.
5. Daniel F., Crankshaw J. Relation of cAMP to relaxation of pulmonary artery. *Blood vessels* 1974; 11 (5): 295-311.
6. Daniel K., Billups K., Mason C., Wetterling R., Lundberg J., Bank A. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 179-184.
7. Edwards G., Félétou M., Gardener M., Glen C., Richards G., Vanhoutte P., Weston A. Further investigations into the endothelium-dependent hyperpolarizing effects of bradykinin and substance P in porcine coronary artery. *Br J Pharmacol.* 2001; 133 (7): 1145-1153.
8. Frieden M., Sollini M., Bény J.-L. Substance P and bradykinin activate different types of K_{Ca} currents to hyperpolarize cultured porcine coronary artery endothelial cells. *The Journal of Physiology* 1999; 519 (2): 361-371.
9. Furchgott R., Zavadski J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
10. Katusio Z., Shepperd J., Vanhoutte P. Vasopressin causes endothelium-dependent relaxation of the canine basilar artery. *Circ. Res.* 1984; 55: 575-579.
11. Kaufmann J., Oksche A., Claes B., Wollheim, Günther G., Rosenthal W., Vischer U. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J. Clin. Invest.* 2000; 106 (1): 107-116.
12. Koopmans C., Blaauw J., van Pampus M., Rakhorst G. Abnormal endothelium-dependent microvascular dilator reactivity in pregnancies complicated by normotensive intrauterine growth restriction. *AJOG* 2009; 200 (1): 1-6.
13. Kozniwska E., Skolasinska C. The effect of vasopressin on cerebral blood flow and its modulation by the central adrenergic system. *Effects of nerves and neurotransmitters.* Amsterdam: 1982; 517-528.
14. Lassoff S., Altura B., Do pial terminal arteriols respond to local perivascular applications of the neurohypophysial peptide hormones vasopressin and oxytocin? *Brain Res.* 1980; 196: 266-269.
15. Lee T. Cholinergic mechanism in the large cat cerebral artery. *Circ. Res.* 1982; 50: 870-879.
16. Lee T., Kinkead L., Sarwinski S. Norepinephrine and acetylcholine transmitter mechanisms in large cerebral arteries of the pig. *J. Cerebral Blood Flow Metabol.* 1982; (2): 439-450.
17. Luscher T.F. Endothelium-derived nitric oxide: the endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system. *Eur. Heart J.* 1991; 12: 2-11.
18. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 10 (suppl 11): 3-10.
19. Miller V., Vanhoutte P. Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: 432-437.
20. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 1709-1715.
21. Rapoport R.M., Draznin M.B., Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature* 1983; 306: 174-176.
22. Simeone F., Vinnall P. Mechanisms of contractile response of cerebral artery to externally applied fresh blood. *J. Neurosurg.* 1975; 43: 37-47.
23. Stroes E.S., Koomans H.A., de Bree T.W.A., Rabelink T.J. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346: 467-471.
24. Suzuki Y., Kajikuri J., Suzumori K., Itoh T. Mechanisms underlying the reduced endothelium-dependent relaxation in human omental resistance artery in pre-eclampsia. *The Journal of Physiology* 2000; 527 (1): 163-174.
25. Tawakol A., Orland T, Gerhard M. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation function in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-1121.
26. Ting HH, Timini FK, Boles KS et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Investig.* 1996; 97: 22-28.
27. Treasure CB, Manoukian SV, Klem JL. et al. Epicardial coronary artery response to acetylcholine are impaired in hypertensive patients. *Circ. Research* 1992; 71: 776-781.
28. Vanhoutte P., Katusio Z. Endothelium-dependent responses in cerebral blood vessels. *Neural regulation of blood circulation.* Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford: 1986; 19-25.
29. Vanhoutte P., Rimele T. Role of endothelium in the control of vascular smooth vessel function. *J. Physiol. (Paris)* 1982; 78: 681-686.
30. Vanhoutte PM, Mombouli JV. Vascular endothelium: vasoactive mediators. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1996; 39: 229-238.
31. Vaughan DE. Endothelial function, fibrinolysis, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Clin. Cardiology* 1997; 20 (SII): 34-37.
32. Мчедlishvili Г. Функция сосудистых механизмов головного мозга. Ленинград: Наука; 1968.

SUMMARY

ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASCULAR SMOOTH MUSCLE RELAXATION AND CONTRACTION

Bibiluri E.

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy

Attempt is made to summarize an information concerning the participation of endotheliocytes in regulation of vas-

cular smooth muscle tone. The role of main endothelium-dependent factors in relaxation and contraction of smooth muscles is analyzed. Particularly: the role of formed in endothelial cells nitric oxide, that is necessary for maintenance of the vascular vasodilatory tone.

It is shown that in contrast to non cerebral vessels the effect of acetylcholine on endothelium-mediated relaxation of cerebral vessels is the matter of argument, but bradykinin unlike to acetylcholine causes significant

endothelium-dependent smooth muscle relaxation, although so far it is not completely clear – either that is manifestation of physiological regulation, or it is relevant just to pathological conditions. The role of thrombin as activating agent of endothelium-dependent relaxation as well as endothelium-dependent action of vasopressin, and anoxic prevention of these effects are discussed.

Key words: endotheliocytes, vascular smooth muscle tone, thrombin, vasopressin.

РЕЗЮМЕ

ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЕ РАССЛАБЛЕНИЕ И СОКРАЩЕНИЕ СОСУДИСТЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ

Бибилури Е.И.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе

Представлены результаты анализа ретроспективной и текущей научной информации об участии эндотелиоцитов в регуляции тонуса сосудистых гладких мышц. Рассматривается роль основных эндотелий-зависимых факторов в расслаблении и сокращении гладких мышц. В частности, роль сформированного в эндотелиальных клетках оксида азота, необходимого для поддержания вазодилаторного тонуса сосудов.

Показано, что в отличие от немозговых сосудов, в артериях головного мозга влияние ацетилхолина на

эндотелий-опосредуемое расслабление является спорным вопросом, а брадикинин (в отличие от ацетилхолина) вызывает значительное эндотелий-зависимое расслабление гладких мышц, хотя по сей день не ясно, является этот феномен проявлением физиологической регуляции или он характерен лишь для патологических состояний. Обсуждается роль тромбина, как активатора эндотелий-зависимого расслабления, и эндотелий-зависимое действие вазопрессина, а также способность аноксии предотвратить эти эффекты вазопрессина и тромбина.

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕННОЙ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Насиров М.Я., Шафиев И.А., Гасанов М.Д.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра хирургических болезней

До настоящего времени перитонит остается одним из наиболее частых и грозных воспалительных осложнений и травматических повреждений органов брюшной полости. У больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости частота перитонита составляет от 3 до 43% [5,9]. По данным ряда авторов 3,1-69% хирургических за-

болеваний органов брюшной полости осложняются перитонитом и летальность от этих осложнений до настоящего времени остается высокой - 25-30%, в частых случаях (80%) завершаясь острым разлитым перитонитом с инфекционно-токсическим шоком и полиорганной недостаточностью [8,10,12,18,19]. Значимым патогенетическим фактором летальности

является эндогенная интоксикация, развивающаяся вследствие всасывания токсических веществ из брюшной полости в кровь и лимфу [7,11]. Возникающая эндогенная интоксикация приводит к выраженным расстройствам функций жизненно-важных органов, в том числе печени, и в результате развивается полиорганная недостаточность [1,2,17]. Проблема коррекции функциональных нарушений, происходящих в печени при перитоните, по сей день остается актуальной. Проведены многочисленные научные исследования по профилактике и лечению возникающей печеночной недостаточности. Несмотря на вышеизложенное, по настоящее время до конца не определены эффективные методы коррекции печеночной недостаточности при перитоните.

Целью данного исследования явилось установить роль перекисного окисления липидов в патогенезе нарушенной ферментативной функции печени при перитонеальной интоксикации.

Материал и методы. Экспериментальные исследования проведены в Научно-исследовательском центре Азербайджанского медицинского университета на 36-и белых крысах. Подопытные животные были разделены на 3 группы: 6 крыс I (интактной) группы декапитировались и в крови были определены концентрации ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ).

Изучали перитонеальный экссудат, насыщенный продуктами перекисного окисления липидов, который забирали у больных, прооперированных по поводу разлитого перитонита различной этиологии. По 100 мл экссудата смешивали со 100 мл физиологического рас-

твора, затем помещали в центрифугу мощностью 3000 оборот/минуту и центрифугировали. Спустя 10 минут верхнюю часть, в виде раствора, извлекали из пробирок и подвергали лабораторному анализу. Анализ выявил, что в терминальной фазе перитонита, развитой вследствие перфорации желчного пузыря, перитонеальный экссудат насыщен триасилами, а в развитой вследствие перфорации при язвенной болезни желудка перитонеальный экссудат содержит тяжелые металлы; в терминальной фазе перитонита, развившейся при патологии тонкого кишечника, перитонеальный экссудат насыщен продуктами перекисного окисления липидов.

Во II группе экспериментов изучались результаты опытов на 15-и белых крысах, которым в брюшную полость вводили перитонеальный экссудат, насыщенный продуктами перекисного окисления липидов. Подопытные животные этой группы были декапитированы: по 5 крыс на 1-ые, 3-ие и 7-ые сутки после начала эксперимента. В крови этих животных определяли концентрации ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочную фосфатазу, ГГТ.

В III группе экспериментов опыты проводили аналогично второй группе, с той разницей, что спустя 3-е суток после начала экспериментов в брюшную полость вводили фермент супероксиддисмутазы, после чего на 1-ые, 3-ие и 7-ые сутки экспериментальных животных декапитировали. В крови этих крыс также определяли концентрации ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочную фосфатазу, ГГТ.

Результаты и их обсуждение. Результаты наших исследований по состоянию ферментов в крови белых крыс в зависимости от введения перитонеального экссудата приведены в таблице 1.

Таблица 1. Изменение некоторых ферментов в крови белых крыс по группам

Ферменты	I группа	II группа			III группа		
	В состоянии интакта	Изменение некоторых ферментов крови после введения перитонеального экссудата, обогащенного продуктами ПОЛ, у/л			Изменение некоторых ферментов крови после введения перитонеального экссудата, обогащенного продуктами ПОЛ и фермента супероксиддисмутазы, у/л		
		1-ый день	3-ий день	7-ой день	1-ый день	3-ий день	7-ой день
АСТ	275,66± 17,07	271,84± 22,05	285,16± 28,37	294,64± 27,1	260,68± 18,63	279,26± 27,49	289,38± 26,8
АЛТ	110,65± 5,86	122,42± 6,4	130,78± 6,73	136,9± 6,47	115,17± 7,98	127,02± 7,2	131,52± 7
ЛДГ	2800,66± 341,79	2951,6± 292,85	2916± 317,82	2990,4± 359,1	2926,4± 284,97	2907,6± 320,86	2982± 357,77
ЩФ	579,35± 85,81	787,86± 91,52	796,32± 85,64	813,36± 89,55	781,84± 91,74	779,32± 85,58	799,36± 88,54
ГГТ	4,51± 0,38	8± 0,55	9,1± 0,45	9,66± 0,58	7± 0,63	7,32± 0,77	7,94± 0,75

В крови подопытных животных II группы, определены концентрации тех же ферментов, и полученные результаты сопоставлены с результатами I группы. Сравнительный анализ результатов исследований показал, что в первые дни эксперимента концентрация фермента АСТ снизилась на 1,4%, а концентрации остальных ферментов повысились (АЛТ - на 10,6%; ЛДГ - на 5,4%, щелочная фосфатаза - на 36%, ГГТ - на 77,1%), на третий день концентрация АСТ повысилась на 3,4%; АЛТ - на 18,2%; ЛДГ - на 4,1%; ЩФ - на 37,5%; ГГТ - на 101,5%, на седьмой день, соответственно АСТ повысилась на 6,9%; АЛТ - на 23,7%; ЛДГ - на 6,8%; ЩФ - на 40,4%; ГГТ - на 113,9%.

В крови у экспериментальных животных III группы также были определены концентрации тех же ферментов и

полученные результаты были сравнены с результатами I группы. По результатам исследований выявлено, что в 1-ый день эксперимента концентрация фермента АСТ снизилась на 5,4%, а концентрации остальных ферментов повысились (АЛТ - на 4,1%; ЛДГ - на 4,5%, щелочная фосфатаза - на 35%, ГГТ - на 55%), на 3-й день концентрация АСТ повысилась на 1,3%; АЛТ - на 14,8%; ЛДГ - на 3,8%; ЩФ - на 34,5%; ГГТ - на 62,1%, а на 7-й день концентрация АСТ повысилась на 5%; АЛТ - на 18,9%; ЛДГ - на 6,5%; ЩФ - на 38%; ГГТ - на 75,8%.

Сравнительные результаты исследований II и III групп опытов представлены в таблице 2. Данные таблицы свидетельствуют о значительном снижении концентрации всех ферментов крови в III группе опытов.

Таблица 2. Сравнение результатов, полученных во II и III группах

Фермент	1-ый день		3-ий день		7-ой день	
	II группа сравнение с интактом (%)	III группа сравнение с интактом (%)	II группа сравнение с интактом (%)	III группа сравнение с интактом (%)	II группа сравнение с интактом (%)	III группа сравнение с интактом (%)
АСТ	-1,4	-5,4	3,4	1,3	6,9	5
АЛТ	10,6	4,1	18,2	14,8	23,7	18,9
ЛДГ	5,4	4,5	4,1	3,8	6,8	6,5
ЩФ	36	35	37,5	34,5	40,4	38
ГГТ	77,1	55	101,5	62,1	113,9	75,8

Значимым патогенетическим фактором является гипоксия, развивающаяся из-за недостаточности поступления кислорода к тканям вследствие нарушения микроциркуляции и угнетения утилизации кислорода в результате ингибирования эндотоксинами синтеза АТФ в митохондриях [19]. Как известно, гипоксия ведет к выраженной активации перекисного окисления липидов с нарушением проницаемости клеточных мембран, распадом лизосом, выходом ферментов в кровотоки [14].

Развиваются структурные изменения в кишечной стенке, увеличивается ее проницаемость для компонентов энтеральной среды, что ведет к дальнейшему усилению эндогенной интоксикации, энтеральной и полиорганной недостаточности [6,15]. Возникающая эндогенная интоксикация приводит к выраженным расстройствам гомеостаза, одной из ведущих причин которых является патологическая интенсификация процессов перекисного окисления липидов [14,19].

Известно, что системе антиоксидантной защиты принадлежит решающая роль в реализации механизмов адаптации при перитоните [19]. Угнетение антиоксидантной защиты ведет к увеличению продуктов перекисного окисления липидов, что усугубляет эндоген-

ную интоксикацию и способствует развитию синдрома полиорганной недостаточности [6,15].

Поэтому, комплексная терапия эндотоксикоза обязательно должна включать в себя лекарственные препараты, регулирующие активность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты организма больных перитонитом. Проведенные нами исследования показали, что фермент супероксиддисмутазы играет значимую роль в коррекции нарушенной функции печени.

Выводы:

1. Результаты исследований выявили, что в крови подопытных животных, которым в брюшную полость вводили перитонеальный экссудат, содержащий продукты перекисного окисления липидов, в первые дни концентрация фермента АСТ понижалась, а концентрация остальных ферментов (АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, ГГТ) повышалась. В последующие дни концентрация всех ферментов достигала максимальной отметки.
2. При дополнительном введении в брюшную полость фермента супероксиддисмутазы, концентрации ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, ГГТ значительно понижались.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной роли фермента супероксиддисмутазы в предотвращении полиорганной недостаточности, развивающейся при перитонитах и коррекции нарушенных функций печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Ш.Х., Алиев У.О., Караев К.Ш., Гасанов М.С. Перитонеальная интоксикация и основные его проблемы. *Здоровье* 2001; 7: 5-7.
2. Ашрафов Р.А. Реакция регионального абдоминального кровотока при перитоните на применение вазоактивных препаратов по данным селективной ангиографии и реографии. *Вестник Хирургии им. Грекова* 2002; 4: 20-24.
3. Ватазин А.В., Круглов Е.Е., Фомин А.М., Суслов В.П., Кошелев Р.В., Астахов П.В. Селективная детоксикация крови из воротной вены при токсической гепатопатии у больных перитонитом. *Анестезиология и реаниматология* 2002; 1: 12-16.
4. Виноградов Р.А. Регионарная сорбционная детоксикация полифепаном при распространенном гнойно-фибринозном перитоните. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Иркутск: 1998; 105.
5. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдоненко А.Л. Перитонит. М.: Медицина 1992: 224.
6. Дячук И.А., Бенедикт В.В. Интенсивность перекисного окисления липидов в стенке тонкой кишки при перитоните и ее коррекция. *Хирургия* 1994; 3: 22-24.
7. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Ханкеич М.Д. и др. Перекисное окисление липидов в генезе эндотоксикоза при остром разлитом перитоните и возможность его коррекции гемосорбции. *Вестник хирургии* 1987; 10: 104-109.
8. Исаев Г.Б., Алиев С.И. Перитонит. Баку: Азернешр, 1994:312.
9. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д. Диагностика и лечение острого перитонита, Ташкент: Ибн Сина, 1994: 3-15.
10. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д., Ташаев О.Р., Бекетов Г.И., и др. Роль и место длительной внутри артериальной терапии при распространенном гнойном перитоните. *Хирургия* 2000; 12: 17-19.
11. Кузин М.И., Дадавани С.А., Сарокин М.Ж. Лечение перитонита с полиорганной недостаточности. *Хирургия* 1994; 5: 8-13.
12. Мартов Ю.Б., Подолинский С.Г., Кирковский В.В., Щастный А.Т. Распространенный перитонит. М.: Трида-Х 1998; 144.
13. Онищенко Н.А., Гульмухамедов Б.А., Расулов М.Ф. и др. Индукция монооксидазной активности печени перфтораном при перитоните. Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в военной медицине. СПб: 1997; 37-42.
14. Селиванов Е.А., Ханевич М.Д., Староконь П.М., Слепнева Л.В., Зыбина Н.Н. Активация процессов перекисного окисления липидов в слизистой тонкой кишки и печени при перитоните и возможные пути их коррекции

комплексной инфузионно-детоксикационной терапией. *Гематология и транспузиология* 1992; 37 (9-10) 13-16.

15. Ханевич М.Д. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните и кишечной непроходимости. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. СПб.: 1993; 44 с.
16. Шумаков В.И. и соавт. Лечение тяжелой печеночной недостаточности перфузией крови больного через взвесь криоконсервированных гепатоцитов. *Хирургия* 1990; 2: 113-116.
17. Barzoli G., Carluccio S., Bianchi B. morphine plus bupivacaine vs. morphine peridural analgesia in abdominal Surgery: the effects on postoperative course in major hepatobiliary surgery. *HPB Surg.* 2000; 6: 393-399.
18. Vermassen F., Meerschaut D., Vanlanduyt K., Pattijin P., etc. Behandeling van intra-abdominale sepsis en necrotiserende pauncreatitis door middel van etappenlavage met behulp van de Zipper. *Acta belg. Chir.* 1989; 89 (2): 77-81.
19. Wittman G.H. Intraabdominal infections. Pathophysiology and treatment. Marsel Delekker. Inc., New York: 1991; 84.

SUMMARY

THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION IN PATHOGENESIS OF HEPATIC ENZYMATIC DYSFUNCTION DURING PERITONEAL INTOXICATION

Nasirov M., Shafiev I., Gasanov M.

Azerbaijan Medical University, Department of Surgery

We have investigated the role of lipid per oxidation in pathogenesis of hepatic enzymatic dysfunction during peritoneal intoxication. The investigations were carried out on 36 albino rats. I group were included intact animals, II group were included animals that peritoneal exudates reached with products of lipid per oxidation were injected to abdominal cavity and III group were included reached with animals that superoxiddismutase together with products of lipid per oxidation were injected to abdominal cavity. In all group of animals the concentration of AST, ALT, LDH, alkaline phosphates, GGT enzymes were studied and the results were compared. It was revealed that after injection peritoneal exudates to abdominal cavity, the concentration of AST is decreased and the other (ALT, LDH, alkaline phosphates, GGT) concentration are increased. In further days the blood concentration of all enzymes reached to maximal level. Additionally the injection of superoxiddismutase solution significantly decreases the concentration of these enzymes.

It confirms the role of superoxiddismutase in prevention of poliorgan incipency developing in peritonitis, as well ass in correction of hepatic dysfunction.

Key words: lipid peroxidation, superoxiddismutase, hepatic enzymatic dysfunction, peritoneal intoxication.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕННОЙ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Насиров М.Я., Шафиев И.А., Гасанов М.Д.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра хирургических болезней

Изучена роль перекисного окисления липидов в патогенезе нарушений ферментативной функции печени при перитонеальной интоксикации. опыты проводились на 36-и белых крысах, которые были разделены на 3 группы: I группа - интактная; животным II группы в брюшную полость вводили перитонеальный экссудат, богатый продуктами перекисного окисления липидов; в III группе в брюшную полость дополнительно вводили фермент супероксиддисмутазы. В крови всех крыс определяли концентрации ферментов аспартатамино-

трансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

На основании сравнительного изучения полученных данных установлено, что в крови животных, которым в брюшную полость вводили перитонеальный экссудат, богатый продуктами перекисного окисления липидов, в первые дни концентрация фермента АСТ снизилось, а концентрации остальных ферментов (АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, ГГТ) - повысились. В последующие дни концентрация всех ферментов достигла максимальной отметки. Дополнительное введение в брюшную полость крыс фермента супероксиддисмутазы вызвало значительное снижение концентрации ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, ГГТ.

Полученные данные свидетельствуют о значительной роли фермента супероксиддисмутазы в предотвращении полиорганной недостаточности, развивающейся при перитонитах и коррекции нарушенных функций печени.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТА КАМЕЛИН В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС

Чумбуридзе Т.Б., Мурташвили Т.Г., Кунчулия Л.Ш., Немсицверидзе Н.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической и токсикологической химии; департамент социальной и клинической фармации

Еще с незапамятных времен известны целебные свойства меда при лечении гнойных ран и регенерации поврежденных тканей и слизистой оболочки.

В 60-ые годы XX столетия грузинскими врачами под руководством проф. Маглакелидзе В.С. был разработан оригинальный препарат камелин, представляющий собой, в основном, смесь полиморфных флавоноидов, входящих в состав натурального пчелиного меда.

Клинические наблюдения препарата проводились при некоторых хирургических заболеваниях и на больных со злокачественными новообразованиями. Испытание влияния меда при некоторых хирургических заболеваниях проводилось в клинике кафедры общей хирургии

педиатрического и сангигиенического факультета ТГМИ и в отделениях урологии и ухо-горло-носа НИИ хирургии г. Тбилиси [3]. Полученные результаты свидетельствовали о безусловно поразительном воздействии препарата на пораженные ткани, оказывая регенерирующее и заживляющее действие. После проведения лечения общее состояние больных улучшалось и ускорялось заживление.

Дальнейшее изучение и внедрение камелина задержалось по различным причинам.

На данном этапе вновь появился интерес к препарату, как к биостимулятору, воздействующему на рост опухоли различной этиологии.

Для внедрения препарата в клинику изучено общетоксикологическое действие камелина в эксперименте. Научный подход к лекарственным препаратам требует проведения дальнейших исследований фармакодинамики и фармакокинетики препарата.

Целью исследования явилось определение фармакокинетики препарата камелин.

Материал и методы. Для определения фармакокинетических параметров опыты проводили на белых крысах Вистар обоего пола (n=5).

Препарат вводили подкожно, так как для данной лекарственной формы рекомендован путь введения в виде инъекций. Четырем крысам весом 215 г (± 15 г) подкожно вводили 100 мг на кг инъекционного раствора камелина. Контрольной крысе вводили 1 мл дистиллированной воды. Для каждой точки брали четырех подопытных крыс и одну контрольную. С целью определения концентрации препарата в крови пробы брали спустя 0,5, 1, 2, 3, 6, 12, 24 часа после его введения.

Поскольку камелин представляет смесь флавоноидов, фармакокинетические параметры определяли по содержанию флавоноидов в плазме крови.

Определение производилось спектрометрическим методом при длине волны 285-290 нм в кюветах толщиной

10 мм на спектрофотометре «Shimadzu UV-240» (Япония), с определением удельного показателя поглощения по методике [5].

Кровь обрабатывалась следующим образом: пробы крови центрифугировали в течение 15-и минут при 3000об/мин, отделяли плазму и добавляли смесь этанола с ацетонитрилом в соотношении 1:1 в тройном объеме.

Затем встряхивали смесь на вибровстряхивателе при 3000 втр/мин. в течение 20-и секунд, настаивали в течение 15-и минут, а затем отделяли от осадка жидкость, в которой определяли содержание флавоноидов.

После повторного центрифугирования пробы помещали в кюветы с толщиной слоя 10 мм и проводили определение оптической плотности.

Полученные данные анализировали, используя программу Inna Phase (Франция).

Период полувыведения рассчитывали по формуле:

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$$

клиренс плазмы – $Cl_p = D/AUC$
объем распределения – $V_d = D/C_p$

Результаты и их обсуждение. Значения динамики концентраций флавоноидов в крови крыс приведены в таблице и на рис.

Таблица. Показатели концентрации флавоноидов в крови крыс

Время после введения (часы)	0,5	1	2	3	6	12	24
Концентрация (мкг/мл)	0,9	4,3	3,9	3,5	2,2	1,3	0,3

* - $p < 0,05$ по отношению к измерению через час

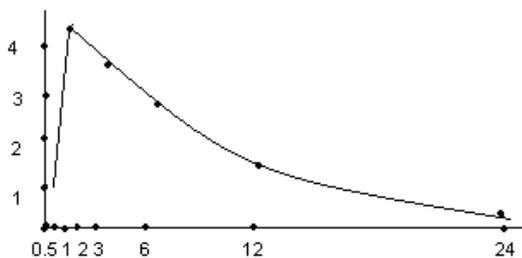


Рис. Динамика концентрации флавоноидов в плазме крыс после введения камелина.

По оси ординат - время после введения (ч), по оси абсцисс - концентрация камелина (мкг/мл)

Судя по полученным данным, флавоноиды обнаруживаются в плазме спустя полчаса после введения камелина, составляя 0,9 мкг/мл, спустя один час после введения наблюдается увеличение концентрации в четыре с половиной раза. Затем концентрация снижается сравнительно быстро и к 6-и часам уменьшается примерно на 50%, период полураспада $t_{1/2} = 5.8$ ч и достигает минимума к 24-м часам после введения.

Характер динамики концентраций в плазме позволяет отметить небольшое влияние процесса распределения препарата по тканям на кинетику флавоноидов. Анализ графических данных и использование формул позволило установить следующие параметры кинетики флавоноидов камелина, которые приведены ниже:

$$T_{max} = 1 \text{ ч}; T_{1/2} = 5.8 \text{ ч}; K_{el} = 0.12 \text{ ч}^{-1}; Cl_p = 56 \text{ мл/ч}; AUC = 35.7 \text{ мкг/мл/ч}; V_d = 465 \text{ мл}$$

Анализируя полученные результаты, можно провести сравнение с данными литературы [2]. Мы вводили препарат в желудок и в результате наблюдали весьма длительный период всасывания, который длился 8 часов. Сопоставление данных литературы с полученными нами результатами, указывает на более быстрое всасывание камелина при подкожном введении. Возможно предположить, что оптимальная терапевтическая доза препарата должна быть введена примерно один раз в течение 12-18-и часов и в зависимости от диагноза и состояния пациента может быть скорректирована с учетом кинетики данных. При вышеуказанном ре-

жиге введения маловероятно развитие кумуляции и нежелательных токсических эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.П. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: 1997; 530.
2. Маглакелидзе В.С. Лечебное свойство препарата камелин. Тб.: 1966; 139.
3. Махарадзе Р.В., Менабде Н.Т., Холодов Л.Е. Основы клинической фармакокинетики. Тб.: 2000; 331.
4. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса. Харьков: 1998; 137.
5. Dicarbo F. Drug metabolism reviews. Marcell Dekker. New-York: 2000; 470.
6. Fisher G. An Introduction to gel chromatography of plasma proteins. New-York: Elsevier 2003; 118.
7. Gadolatto A. et al. Institut de la recherche. Agonomique: 2004; 220.
8. Goldberg S.C., Cooin P.H. Pharmacokinetics of psychoactive drugs. Spectrum Edited by Merlis. New-York: 2002; 305.
9. Ngerten S. Amino acid. Peptid and protein metabolism. Ann.ArbaSci.Publ:2001; 317.
10. Hssi S.L., Ho H.J. et al. Effect of structure on the metabolic pharmacokinetics of quercetin and morin in rabbits and rats. FIP 2002; 48.
11. Larionov V.B., Kravchenko I.A. et al. In vitro study of the fatty acids and fatty alcohols as percutaneous permeability enhancers for phenazepam. Pharmacy and Pharmaceutical Sciences World Congress 2002; 49.

SUMMARY

ANALYSIS OF PHARMACOKINETICS OF CAMELYN IN RAT'S BLOOD PLASMA

Chumburidze T., Murtasashvili T., Kuntchulia L., Nemsitsveridze N.

Tbilisi state Medical University, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry and Department of Social and Clinical Pharmacy

Camelyn is a new original biological preparation with strong immunomodulative and antioxidant effect. It is produced from special kind of honey. The features of original medicine camelyn for treatment of different types of infections and tumors and pharmacokinetics of camelyn in rat's plasma are described. The research showed excellent regenerating and healing effect of camelyn on

damaged tissues. Pharmacokinetic parameters for camelyn were obtained. It is concluded that the most effective is subcutaneous introduction of the drug.

Key words: camelyn, pharmacokinetic, biological preparation.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТА КАМЕЛИН В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС

Чумбуридзе Т.Б., Мурташавили Т.Г., Кунчулия Л.Ш., Немсидверидзе Н.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической и токсикологической химии, департамент социальной и клинической фармации

Оригинальный препарат камелин представляет собой смесь полифенольных флавоноидов, входящих в состав натурального пчелиного меда, разработанный и впервые примененный Маглакелидзе В.С., в послеоперационном периоде для ускорения заживления операционных ран, а затем на больных со злокачественными новообразованиями различной этиологии.

Целью данного исследования явилось определение фармакокинетики препарата камелин в плазме крови крыс. Опыты проводили на пяти белых крысах Вистар обоего пола весом 200-230 грамм. Препарат вводили подкожно в виде инъекций. Доза составляла 1 мл инъекционного раствора камелина; после введения определяли концентрацию препарата в крови спектрофотометрическим методом при длине волны 290 нм на спектрофотометре «Shimadzu UV-240» (Япония). Сумма фенольных соединений (флавоноидов) определялась в крови спустя 30 минут 1, 2, 3, 6, 12 и 24 часа после введения. На основании полученных данных рассчитаны следующие параметры: $T_{max} = 1$ часов; $T_{1/2} = 5,8$ ч; $K_{el} = 0,12$ ч⁻¹; $Cl_p = 56$ мл/ч; $AUC = 35,5$ мкг/мл/ч; $V_d = 465$ мл.

Возможно предположить, что оптимальная терапевтическая доза препарата должна быть введена примерно один раз в течение 12-18-и часов и в зависимости от диагноза и состояния пациента может быть скорректирована с учетом кинетики данных. При вышеуказанном режиме введения маловероятно развитие кумуляции и проявления нежелательных токсических эффектов.

ЭСТРОГЕНЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ЭСТРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Саникидзе Т.В., Ратиани Л.Р., Габуния Л.Ю., Торгладзе М.Л., Куридзе Н.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет

Эстрогены - гормоны с многообразными физиологическими эффектами. У женщин они регулируют развитие организма, овуляцию, циклическую подготовку половых органов к оплодотворению и имплантации эмбриона. Особенности телосложения женщин зависят от избытка или недостатка этих гормонов. Как в женском, так и в мужском организме эстрогены играют важную роль в регуляции углеводного, белкового, липидного, минерального обмена, метаболизма костной ткани и поведенческих реакций, а у мужчин и в сперматогенезе.

Эстрогены играют ведущую роль в половом созревании девочек и развитии женских вторичных половых признаков. Они стимулируют рост и развитие влагалища, матки и маточных труб. Половое развитие женщины, прежде всего, определяется эстрогенами. Лишь недавно выяснилось, что эстрогены играют значимую роль и в развитии мужчин, их дефицит у мальчиков не задерживает полового созревания, однако препятствует нормальному пубертатному ускорению роста. Эстрогены оказывают большое влияние на обмен веществ у животных и человека. Не всегда ясно, связан ли наблюдаемый эффект с прямым действием на ту или иную ткань или опосредован изменениями в других органах. Впрочем, многие экстрагенитальные ткани (кости, эндотелии, печень, ЦНС, миокард) содержат небольшое количество эстрогенных рецепторов, посредством которых эстрогены могут напрямую регулировать их метаболизм [8,13].

Эстрогены регулируют ряд метаболических путей, важных для сердечно-сосудистой системы, включая обмен липопротеидов и синтез белков плазмы в печени [14]. Длительный прием эстрогенов приводит к уменьшению АПФ и эндотелина-1 в плазме, а также к снижению экспрессии рецепторов к ангиотензину II. Действуя на сосудистую стенку, эстрогены уже через несколько минут усиливают синтез окиси азота, в дальнейшем возрастает синтез индуцируемой NO-синтазы и простаглицлина [4,16,17]. Указанные изменения способствуют расширению сосудов. Кроме того, эстрогены улучшают функцию эндотелия и тормозят рост гладкомышечных клеток сосудов.

К настоящему времени хорошо изучены синтез и метаболизм эстрогенов, а также их внутриклеточные рецепторы, установлены физиологические функции этих гормонов и фармакологические пути коррекции эстрогензависимых процессов. Обнаружение

эстрогенных рецепторов внутри клеток-мишеней является значимым этапом в развитии фармакологии. В работах Jensen и Desombre [10] впервые были найдены не только внутриклеточные рецепторы, но и разработаны экспериментальные подходы к выявлению близких по структуре рецепторов других стероидных гормонов.

У женщин детородного возраста эстрогены в основном синтезируются в яичниках. В постменопаузальном возрасте основным источником эстрогенов становится строма жировой ткани и другие периферические ткани - выделяемый корой надпочечников дегидроэпиандростерон превращается в эстрон и эстриол. У мужчин эстрогены синтезируются в яичках, но большая часть этих гормонов, по-видимому, образуется в периферических тканях путем ароматизации андрогенов (андростендиона и дегидроэпиандростерона). Таким образом, концентрация эстрогенов отчасти регулируется количеством андрогенов – предшественников [15].

Действие эстрогенов опосредовано внутриклеточными рецепторами. Существуют два типа эстрогенных рецепторов, α - и β , кодируемые разными генами. Первыми были открыты α -эстрогенные рецепторы. В большом количестве они содержатся в женских половых органах, особенно в матке, влагалище и яичниках, а также в молочных железах, гипоталамусе, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Эстрогенные β -рецепторы представлены в предстательной железе и яичниках, меньше – в легких, головном мозге и сосудах. После связывания с лигандом оба типа эстрогенных рецепторов действуют как факторы транскрипции, усиливая или подавляя экспрессию генов-мишеней. Эстрогены проходят через клеточную мембрану путем простой диффузии и в ядре связываются с рецепторами. Конформация последних меняется и происходит димеризация рецепторов, что повышает сродство рецепторов к ДНК и скорость связывания с ней. После связывания с лигандами оба типа эстрогенных рецепторов усиливают или подавляют экспрессию генов-мишеней [1,3,5].

Несмотря на то, что эстрогены относятся к наиболее часто назначаемым препаратам, механизмы их воздействия на физиологические процессы до конца не установлены и этот вопрос по сей день активно изучается. Многие природные и синтетические соединения, блокируют или модулируют действие эстрогенов в экспериментальных системах.

Основными сферами их применения (в виде монотерапии эстрогенами или в сочетании с гестагенами) являются контрацепция и заместительная гормональная терапия в постменопаузальном периоде. Более редкие показания к эстрогенотерапии – задержка роста и гипогонадизм (при этом их иногда назначают вместе с гонадотропными гормонами). При использовании заместительной гормональной терапии эстрогенами повышается риск развития опухоли молочной железы, в связи с чем, ищутся новые, более безопасные в этом плане, препараты [2,6].

Новые данные о влиянии лигандов на конформацию эстрогенных рецепторов изменили представление о действии стимуляторов и блокаторов, позволили разработать принципиально новые препараты избирательного действия – модуляторы эстрогенных рецепторов. В 1990-х г. достигнут огромный прогресс в фармакологии эстрогенов, разработаны рациональные пути получения препаратов с высокой избирательной эстрогенной активностью, так называемых селективных модуляторов эстрогенных рецепторов. В настоящее время они нашли широкое применение в медицинской практике. Избирательность и высокое сродство эстрогенов к рецепторам определяются бензольным кольцом, входящим в их состав. Существуют препараты, содержащие вещества растительного происхождения со свойствами эстрогенов (фитоэстрогены) [7,11]. Известно, что фитоэстрогены относительно избирательны в отношении эстрогенных В-рецепторов [5]; продолжается изучение этого вопроса. Нестероидные вещества с эстрогенной и антиэстрогенной активностью, включая флавоны, изофлавоны (генистеин) и куместаны, содержатся в различных растениях и грибах.

Одним из первых нестероидных эстрогенов - диэтилстильбэстрол, транс-изомер которого по структуре напоминает эстрадиол, эффективен при приеме внутрь и имеет большой T1/2. Однако сейчас в клинической эндокринологии, ввиду его канцерогенности используется редко [6].

Избирательные модуляторы эстрогенных рецепторов являются тканеспецифичными. В идеале при заместительной гормональной терапии в постменопаузе они должны стимулировать эстрогенные рецепторы в тех органах и тканях (кости, головной мозг и печень), где эстрогены оказывают благотворное действие и не оказывать воздействия на эстрогенные рецепторы или блокировать их в молочной железе и эндометрии, где действие эстрогенов (прежде всего митогенное) нежелательно. Одобрение получили такие препараты как – тамоксифен, близкий к нему по строению и активности торемифен и ралоксифен. Торемифен применяют для лечения метастазирующего рака молочной железы женщин в постменопаузе, если опухоль содержит эстрогенные рецепторы или данные о них

отсутствуют. Тамоксифен вначале рассматривался как «чистый» антиэстроген, но вскоре выяснилось, что он оказывает эстрогенное действие на кости, печень и эндометрий. Оказалось, что тамоксифен, в зависимости от гена-мишени, может проявлять антиэстрогенную, эстрогенную или смешанную активность. Его действие на клетки человека *in vitro* и *in vivo* зависит от типа ткани. Тамоксифен тормозит пролиферацию клеток рака молочной железы, но в то же время стимулирует пролиферацию клеток эндометрия. Препарат замедляет резорбцию костей, снижает концентрацию общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, но не повышает концентрацию липопротеидов высокой плотности и триглицеридов [9,12].

Препарат - кломифен, чистый агонист эстрогенных рецепторов, используется как стимулятор овуляции. Опыты на животных показали умеренную антиэстрогенную и слабую эстрогенную активность кломифена. Кломифен способен вызывать овуляцию при аменорее, синдроме поликистозных яичников и дисфункциональных маточных кровотечениях. Соответственно, основным показанием кломифена является индукция овуляции при сохранной функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и нормальной выработке эстрогенов, иногда кломифен сочетают с менотропином [6].

«Чистые» антиэстрогены отличаются от избирательных модуляторов эстрогенных рецепторов тем, что обладают антиэстрогенным действием во всех исследованных тканях. В некоторых случаях они действуют как обратные агонисты. Препарат - фульвестрант обладает только антиэстрогенной активностью. По способности тормозить рост клеток рака молочной железы *in vitro* он превосходит тамоксифен [6]. Фульвестрант проходит клинические испытания, как гормональное средство терапии рака молочной железы: он может применяться у больных с опухолями, устойчивыми к тамоксифену [2,8,9].

Все вышеперечисленные препараты конкурируют с эндогенным эстрадиолом на уровне эстрогенных α - и β -рецепторов. Однако, эти рецепторы приобретают различную конформацию в зависимости от того, какой лиганд с ними связан - эстрадиол, тамоксифен, ралоксифен или фульвестрант. К рецепторам, находящимся в разных конформациях, по-видимому, за счет белок-белкового взаимодействия присоединяются разные коактиваторы и корепрессоры, которые затем воздействуют на гены-мишени. Таким образом, тканевая специфичность избирательных модуляторов эстрогенных рецепторов объясняется, во-первых, различиями в конформации рецепторов при связывании разных лигандов и, во-вторых, особым для каждого типа клеток набором коактиваторов и корепрессоров, присоединение которых к эстрогенным рецепторам зависит от конформации последних [13].

Таким образом, можно заключить, что на сегодняшний день эстрогены относятся к числу наиболее широко назначаемых препаратов. Вероятно, и в будущем их популярность не снизится, а даже возрастет, поскольку по мере старения населения увеличится число женщин, нуждающихся в заместительной гормональной терапии. Необходимы интенсивные исследования в направлении поиска идеального избирательного модулятора эстрогенных рецепторов, обладающего антиэстрогенной активностью по отношению к молочной железе, индифферентностью к эндометрию, одновременно способностью уменьшать интенсивность приливов, резорбцию костей, атрофию слизистых оболочек влагалища и мочевого пузыря, благоприятно воздействующего на обмен липопротеидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anstead et al. The estradiol pharmacophore: ligand structure-estrogen receptor binding affinity relationships and model for the receptor binding site. *Steroids* 1997; 62:268-303.
2. Basic-Cabaravdic H. Aromatase inhibitors-new horizons in breast cancer endocrine therapy. *Med Arh.* 2005; 59(1): 30-2.
3. Brzozowski et al, Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997; 389: 753-758.
4. Chakrabarti S, Lekontseva O, Davidge ST Estrogen is a modulator of vascular inflammation. *IUBMB Life.* 2008; 60(6): 376-82.
5. Cheskis et al., Estrogen receptor ligands modulate its interaction with DNA. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 11384-11391.
6. Dodds et. al. Oestrogenic activity of alkylated stilboestrols. *Nature* 1998; 142:34.
7. Dong YL, Zuo PP, Li Q, Liu FH, Dai SL, Ge QS. Protective effects of phytoestrogen alpha-zearalanol on beta amyloid25-35 induced oxidative damage in cultured rat hippocampal neurons. *Endocrine.* 2007; 32(2): 206-11.
8. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. 2006; 1225-1253.
9. Howell et al. Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen – resistant breast cancer. *Lancet* 1995; 345:29-30.
10. Jensen J. Desombre, mechanism of action of the female sex hormones. *Annu. Rev. Biochem.* 1972; 41:203-230.
11. Kuiper et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139:422-463.
12. Love et al. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after five years of treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86:1534-1539.
13. McDonnell, Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a first step in the development of perfect hormone replacement therapy regimen. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 2000; 7: 10-15.
14. Mendelsohn and Karas. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Eng. J. Med.* 1999; 340: 1801-1811.
15. Mendelson and Simpson. Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1997; 52:169-176.
16. Wimalawansa S.J. Nitric oxide: novel therapy for osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Dec; 9(17): 3025-44.
17. Wimalawansa SJ. Nitric oxide: new evidence for novel therapeutic indications. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9(11): 1935-54.

SUMMARY

ESTROGENS AND PHARMACOLOGICAL MODULATION OF ESTROGEN RECEPTORS

Sanikidze T., Ratiani L., Gabunia L., Tortladze M., Kuridze N.

Tbilisi State Medical University

Estrogens belong to more or less frequently prescribed preparations. Main fields of application of these preparations (as in monotherapy as well as in combination) are contraception and hormone replacement therapy during menopause. More uncommon indications of estrogens are growth inhibition and hypogonadism (in this case they are prescribed along with gonadotropic hormones). Synthesis and metabolism of estrogens, as well as their intracellular receptors are well studied these days, which allow us to understand physiology and pharmacology of these hormones. In pharmacology the main stage is detection of estrogen receptors inside of cells of targets. There are two types of estrogen receptors α - and β - coded by different genes. A number of steroid and non-steroid compounds have characteristics of estrogens. Likely in the future their popularity will increase, as by the aging of population number of those women, who receive replacement therapy, will increase. Investigations to find an ideal elective modulator of estrogen receptors, that will possess anti-estrogenic activity in connection with mammal gland and develop indifference in connection with endometrium and at the same time will display ability to reduce hot flushes, bone resorption, atrophy of mucous membranes of vagina and urinary bladder, as well as it will favorably effect on metabolism of lipoproteins are carried out.

Key words: estrogens, estrogen receptors, tissue specificity.

РЕЗЮМЕ

ЭСТРОГЕНЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ЭСТРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Саникидзе Т.В., Ратиани Л.Р., Габуния Л.Ю., Торладзе М.Л., Куридзе Н.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет

Эстрогены - гормоны с многосторонними физиологическими эффектами. У женщин они регулируют развитие организма, овуляцию, циклическую подготовку половых органов к оплодотворению и имплантации эмбриона. Как в женском, так и в мужском организме эстрогены играют значимую роль в регуляции углеводного, белкового, липидного, минерального обменов, метаболизма костной ткани и поведенческих реакций, а у мужчин - и в сперматогенезе.

В обзоре анализируются возможные механизмы, фармакологические эффекты, показания к применению

основных препаратов с эстрогенной и антиэстрогенной активностью.

Эстрогены относятся к наиболее часто назначаемым препаратам. Основными сферами их применения (в виде монотерапии и в сочетании друг с другом) являются контрацепция и заместительная гормональная терапия в постменопаузе. Более редкими показаниями к их использованию являются задержка роста и гипогонадизм (при этом их иногда назначают вместе с гонадотропными гормонами). Вероятно, и в будущем их популярность не только не снизится, а возрастет, поскольку по мере старения населения увеличится число женщин, нуждающихся в заместительной гормональной терапии. Необходимы интенсивные исследования в направлении поиска идеального избирательного модулятора эстрогенных рецепторов, обладающего антиэстрогенной активностью по отношению к молочной железе, индифферентностью к эндометрию, одновременно способностью уменьшать интенсивность приливов, резорбцию костей, атрофию слизистых оболочек влагалища и мочевого пузыря, благоприятно воздействующего на обмен липопротеидов.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ХИМИЧЕСКИХ ОТРАВЛЕНИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ И ГРУЗИИ

Эфендиев¹ И.Н., Кобидзе² Т.С.

¹Республиканский токсикологический центр МЗ Азербайджана, Азербайджанский медицинский университет;

²Токсикологический национальный информационно-консультативный центр Грузии

Острые отравления являются одной из важнейших проблем общественного здравоохранения. По данным ВОЗ больные с острыми отравлениями составляют 15-20% всех лиц, экстренно поступающих на стационарное лечение по неотложным показаниям [6], около 350.000 человек на планете ежегодно гибнут только от непреднамеренных отравлений химической этиологии. Кроме того, около четверти из 1.000.000 смертельных суицидов в год обусловлено приемом различных химических веществ [7].

В стационарах Грузии число больных, госпитализированных с диагнозом острого отравления, с 1991 г.

превышает количество больных, госпитализированных с диагнозом острого инфаркта миокарда [2]. В Азербайджане острые отравления составляют одну из существенных причин преждевременной смертности, безусловно обуславливая данный приоритет общественного здравоохранения [1].

Вместе с тем, в каждой стране структура острых отравлений отличается по специфичности, неоднородности этиологических факторов, географическими и другими особенностями и требует особого внимания как со стороны клиницистов, так и организаторов здравоохранения. Вышеизложенное ставит перед

необходимостью детального изучения, эпидемиологического надзора и мониторинга «токсической ситуации» в каждом государстве в отдельности и регионе в целом [3,4].

Целью данного совместного исследования явилось изучить и сравнить профиль токсико-эпидемиологической ситуации в Азербайджане и Грузии, определить диапазон и особенности данной проблемы в каждой из стран, выработать общие рекомендации, на основе которых в дальнейшем будет разрабатываться региональная программа превентивных мероприятий в области химической безопасности для стран Южного Кавказа.

Материал и методы. Специализированная токсикологическая служба в Азербайджане компактно сосредоточена в столичном Республиканском токсикологическом центре (РТЦ) Министерства Здравоохранения в Баку, рассчитанном на 50 койко-мест. Специализированная токсикологическая служба Грузии также полностью сконцентрирована в Тбилиси и объединяет информационно-консультативный центр, токсикологические отделения двух университетских клиник на 12 коек, детское токсикологическое отделение на 10 коек и Институт превентивной медицины и профзаболеваний.

Нами проспективно обработаны 1182 истории болезни пациентов, госпитализированных в РТЦ МЗ Азербайджана и статистические данные распространения и результатов лечения 1646 пациентов с диагнозом «острая экзогенная интоксикация», госпитализированных в стационары г. Тбилиси в период с 1 января по 31 декабря 2007 г. Информация о каждом случае отравления была записана в стандартную форму. Были проанализированы возраст и пол больных, тяжесть отравления и его исход, тип химического вещества, вызвавшего интоксикацию и другие доступные данные. Диагноз больных кодировался в соответствии с классификатором МКБ десятого пересмотра.

Результаты и их обсуждение. Как показал анализ полученных данных, средняя продолжительность стационарного лечения составила 3,2 дня в Азербайджане против 1,2 дней в Грузии. Процентное соотношение мужчин и женщин составило 67% к 33% - в Грузии и 51% к 49% - в Азербайджане. Как в Грузии, так и в Азербайджане наибольшее число госпитализированных больных было представлено в возрастных группах 20-29 и 30-39 лет. В сумме больные этих двух групп составили 45,4% всех госпитализаций в Азербайджане и 45,8% - в Грузии.

Больничная летальность от острых отравлений составила 3,1% в Азербайджане и 0,74% - в Грузии. Значительное расхождение показателей летальности и длительности пребывания больного в стационаре, вероятно, можно объяснить тем, что в Азербайджане в стационар госпитализируются, в основном, больные только со среднетяжелыми и тяжелыми отравлениями, в то время как пациенты с интоксикациями меньшей тяжести получают лечебно-консультативную помощь в амбулаторном режиме, без открытия историй болезней. Данный факт не в последнюю очередь связан с тем, что в Азербайджане был ликвидирован стационар «одного дня». Что касается ситуации в Грузии, из-за необходимости оплаты части стоимости лечения, определенная часть пациентов прерывает курс лечения и досрочно выписывается из стационаров. Кроме того, наличие в структуре госпитализаций в Грузии большой доли больных с диагнозом «острая алкогольная интоксикация», продолжительность стационарного лечения которых чаще всего составляет 1 койко-день, также объясняет факт разницы в данном показателе в двух государствах.

Сравнительное исследование основных видов интоксикаций фармацевтическими препаратами из когорты отравлений лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (группа кодов МКБ-10 Т.36-Т.50), представлена на рис. 1. Как видно из диаграмм, имеется некоторое сходство в структуре медикаментозных отравлений в этих двух государствах. Так, диагнозы Т36 и Т37 (отравление антибиотиками системного действия и другими противомикробными и противопаразитарными средствами) были представлены в равных долях по 12%. Отравления неопиоидными анальгезирующими, жаропонижающими и противовоспалительными средствами (Т39) также были равны и составили по 8%.

Отравления противосудорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами (Т42) составили 32% и 30% в Грузии и Азербайджане, соответственно. 18% в Грузии и 25% в Азербайджане составили пациенты с отравлениями психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках (Т43). Небольшими долями - 5% и 3% соответственно представлены диагнозы рубрики Т44 (отравление препаратами, действующими преимущественно на вегетативную нервную систему) и 1% и 9% - рубрики Т45 (отравление препаратами, преимущественно системного действия, и гематологическими агентами, не классифицированными в других рубриках). Отравления препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему (Т46), составили 24% в Грузии и 13% - в Азербайджане.

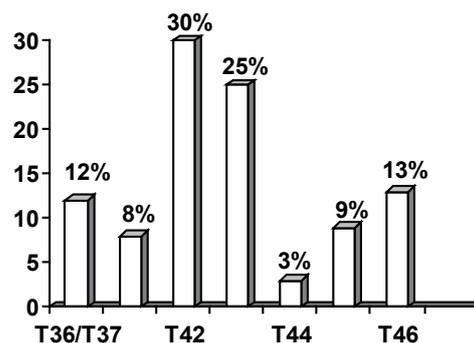
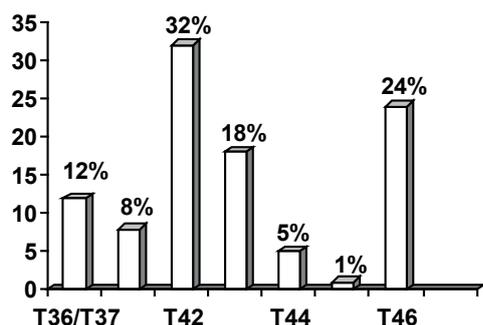


Рис 1. Сравнительный профиль некоторых видов медикаментозных отравлений в Грузии (слева; n=563) и Азербайджане (справа; n=260)

Число госпитализаций с отравлениями алкогольсодержащей продукции в Грузии (коды МКБ-10 T51.0 - T51.9) значительно превышает таковое госпитализаций больных с данным диагнозом в Азербайджане (697 госпитализаций в Грузии против 50 в Азербайджане). Данные о структуре отравлений в данном сегменте

представлены на рис. 2 и 3. Следует также отметить, что ввиду отсутствия вытрезвителей в Грузии и Азербайджане, создается дополнительная нагрузка на стационары, так как в больницы доставляются пациенты в состоянии алкогольного опьянения, специализированная медицинская помощь которым зачастую и не нужна.

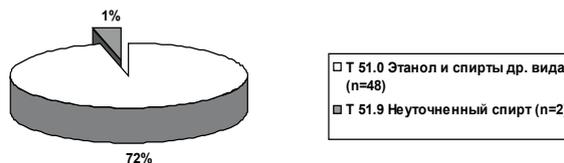
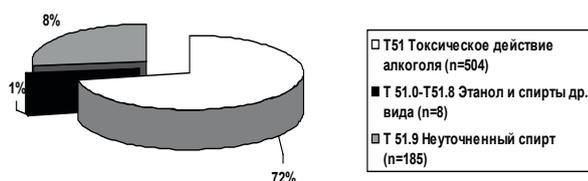


Рис. 2 Структура отравлений алкогольсодержащей продукцией в Грузии

Рис. 3 Структура отравлений алкогольсодержащей продукцией в Азербайджане

Пациенты с отравлениями (передозировками) наркотиками и психодислептиками (раздел МКБ-10 - T 40) составили 50 лиц в Азербайджане и 36 - в Грузии.

незначительны и составили всего 7 случаев. В Грузии больные с диагнозами рубрики T59 и T58 составили большинство - по 77, и были представлены как токсическим действием слезоточивого газа T59.3 - 77 случаев, T58 отравление угарным газом - 77 случаев, двуокиси углерода T59.7 - 8 случаев, и др. токсичных газов - 22 случая. Случаи отравлений слезоточивым газом в Грузии, в большинстве своем, обусловлены применением веществ-лакриматоров правоохранительными органами. Большое количество отравлений угарным газом, как в Азербайджане, так и в Грузии объясняется использованием населением несертифицированных обогревательных приборов, нарушением правил техники безопасности обращения с ними.

В структуре токсического действия (отравлений) окиси углерода, других газов, дымов и паров (коды МКБ-10 - T58 и T59) наблюдается значительная разница в токсико-эпидемиологических картинах (рис. 4 и 5). Так, в Азербайджане данная когорта представлена, в подавляющем большинстве, отравлениями угарным газом T58. В 2007 году было 173 случая госпитализаций больных с данным диагнозом. Отравления другими газами, дымами и парами (T59), были крайне

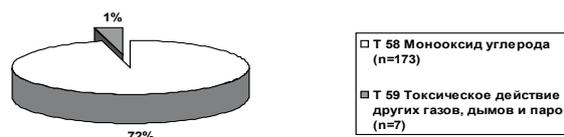
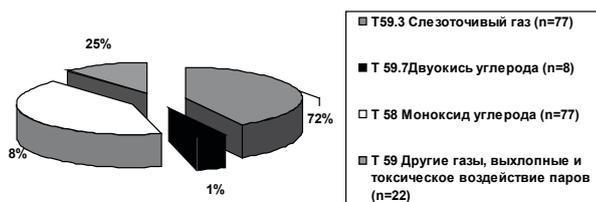
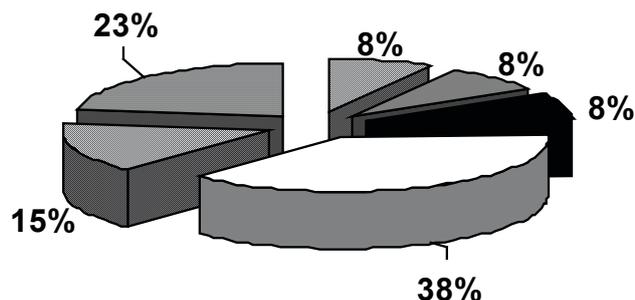


Рис. 4. Структура отравлений окисью углерода, токсическим действием других газов, дымов и паров в Грузии

Рис. 5. Структура отравлений окисью углерода, токсическим действием других газов, дымов и паров в Азербайджане

Число прочих отравлений средствами преимущественно немедицинского назначения (коды МКБ-10 – T51-T65) в Азербайджане превышало число таковых в Грузии (рис. 6). Так, число больных с токсическим воздействием ядов животного происхождения (T63) составило 70 пациентов против 23, отравления пестицидами (T60) – 39 пациентов против 11; отравления разъедающими (коррозивными) ядами (T54) – 176 против 56. Вместе с тем, госпитализации случаев отравлений ядами группы T62 (яды, содержащиеся в грибах, растениях и пр. пищевых продуктах) в Грузии значительно превышают число госпитализаций с этими диагнозами в Азербайджане. Если общее число больных в данной группе составило 85 человек в Грузии, то в Азербайджане - всего 7. При этом, в данной когорте число больных с отравлениями ядовитыми грибами (код по МКБ-10 - T62.0) было примерно равным – 5 пациентов в Азербайджане и 3 в Грузии.

Дети до 15-и лет составили в 2007 году 17% от числа госпитализаций в Азербайджане и 13% в Грузии.



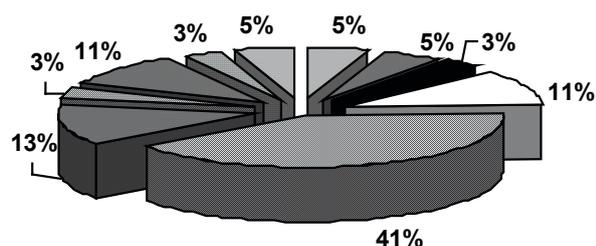
- T36 Отравление антибиотиками системного действия (n=1)
- T37 Отравление др. антиинфекционными и антипаразитарными средствами (n=1)
- T42 Отравление седативными, снотворными и антипаркинсоническими средствами (n=1)
- T51 Токсическое воздействие алкоголя (n=5)
- T51.9 Токсическое воздействие неучтенных спиртов (n=2)
- T56; T56,4 Токсическое воздействие металлов (n=3)

Рис. 6. Структура летальных исходов в стационарах специализированной токсикологической сети Грузии (n=13)

Такие диагнозы, как воздействия змеиного яда (T63.0), токсическое действие пестицидов (T60), и острые аллергические реакции (T78.4), которые составили 3%, 11% и 5%, соответственно, в структуре летальных отравлений в Азербайджане, также отсутствуют среди причин летальных исходов у госпитализированных больных в специализированной токсикологической сети Грузии.

Значительно отличается и структура летальности в двух странах (рис. 6 и 7). Как видно из приведенных ниже диаграмм, наибольшую долю в структуре летальности в Азербайджане составляют отравления разъедающими веществами (41%), подавляющее большинство из которых составляют отравления уксусной эссенцией (12 случаев из 15). В то время как в Грузии вещества данной группы среди причин летальности не фигурируют. Токсическое воздействие спиртов (группа кодов МКБ-10 – T51) составляют большинство случаев летальных исходов от отравлений в Грузии (53%). В Азербайджане в 2007 году отравления спиртами составили 5% в структуре общей летальности токсикологического центра. В той же доле (5%) представлены в Азербайджане случаи отравления наркотическими соединениями. Отсутствуют среди причин летальности в Азербайджане и токсическое воздействие металлов, составивших 23% всех летальных исходов в Грузии. С другой стороны, в стационарах Грузии в 2007 г. не было зафиксировано летальных исходов от отравления угарным газом (код МКБ-10 – T58). В Азербайджане же 13% смертельных отравлений составили больные с данным диагнозом.

Среди медикаментозных интоксикаций – отравления антибиотиками (T36), антиинфекционными и противопаразитарными средствами (T37), седативными/снотворными средствами (T42) в Грузии и антиинфекционными и противопаразитарными средствами (T37), противоаллергическими/противорвотными средствами (T45.0) в Азербайджане стали причинами летальных исходов.



- T 37 Отравление др. антиинфекционными и антипаразитарными средствами (n=2)
- T 40.6 Отравление неуточненными наркотиками (n=2)
- T 45.0 Отравление противоаллергическими и противорвотными средствами (n=1)
- T 51 Токсическое воздействие алкоголя (n=4)
- T 54.9 Токсическое воздействие разъедающих неуточненных веществ (n=15)
- T 58 Токсическое воздействие окиси углерода (n=5)
- T 60 Токсическое воздействие пестицидов (n=1)
- T 63.0 Токсическое воздействие змеиного яда (n=4)
- T 65.9 Токсическое воздействие неуточненного вещества (n=1)
- T 78.4 Аллергия неуточненная (n=2)

Рис. 7. Структура летальности в РТЦ (Азербайджан; n=37)

Дополнительно нами было также проведено сравнительное исследование некоторых организационных вопросов работы специализированных токсикологических служб Грузии и Азербайджана, в результате чего выявлено значительное число как общих, так и специфических для каждого из государств проблем.

Как в Азербайджане, так и в Грузии имеются значительные трудности в снабжении служб по лечению острых отравлений жизненно важными антидотами, которыми в соответствии с рекомендациями Международной программы по химической безопасности (МПБХ) и ВОЗ должны быть обеспечены все отделения клинической токсикологии [5].

Существует острая необходимость постоянного наличия таких важных антидотных средств, как налоксон, ацетилцистеин, метиленовый синий, унитиол, противокаракуртовая и противозмеиная сыворотки. Особое беспокойство вызывает также практически полное отсутствие в аптечной сети реактиваторов холинэстеразы (оксимов), центральных холиномиметиков (аминостигмин и ему подобные вещества), дигоксин-специфических антител, а также антидота бензодиазепинов – флумазенила.

Отсутствие клинической токсикологии, как отдельной дисциплины в Азербайджанском медицинском университете и Институте усовершенствования врачей, исключение токсикологии из номенклатуры врачебных специальностей привели к значительным пробелам и недостаточной подготовке врачей первичного звена в области оказания помощи при острых отравлениях

химической этиологии и стали причиной многочисленных тактических ошибок на догоспитальном этапе в Азербайджане. В то же время в Грузии клиническая токсикология, как отдельный предмет, преподается в государственных и коммерческих медицинских ВУЗах, предусмотрено также постдипломное обучение по специальности «клиническая токсикология».

В 2007 г. лечение острых экзогенных отравлений в Грузии было предусмотрено в 65-и государственных стандартах, 75% стоимости лечения оплачивается государственным страховым фондом. В Азербайджане в настоящее время на рассмотрении в МЗ находится единственный «Клинический протокол обследования и лечения острых инъекционных отравлений ядом гюрзы и других змей семейства гадюковых». Протоколы лечения остальных нозологий по острым химическим отравлениям находятся только на ранней стадии разработки, что в условиях перехода на систему страховой медицины создаст в обозримом будущем значительное число проблем.

Существенное количество госпитализаций больных с алкогольной интоксикацией в Грузии, помимо причин указанных выше, обусловлено как увеличением потребления алкогольсодержащих продуктов в общем, так и увеличением реализации фальсифицированных и некондиционных алкогольных напитков, комбинированного приема алкоголя с психотропными и/или наркотическими веществами, что диктует необходимость, с одной стороны, усиления контроля за качеством алкогольной продукции, а с другой - незаконным оборотом наркотических и психотропных веществ.

Централизация служб специализированной токсикологической помощи в столицах двух государств отрицательно сказывается на возможности оперативного оказания квалифицированной помощи при острых отравлениях в регионах республик, имеются определенные трудности в оперативной передаче данных пациентов в токсикологические центры, организации лечения на местах. Устранить эти недостатки призваны информационно-консультативные службы. В Азербайджане при поддержке ВОЗ в токсикологическом центре в 2008 г. был создан информационно-методический кабинет, оснащенный соответствующим компьютерным и программным оборудованием, в Грузии в 1998 г. был основан Национальный токсикологический информационно-консультативный центр.

Вместе с тем, постоянно изменяющаяся токсико-эпидемиологическая ситуация, появление все новых и новых потенциально опасных химических веществ диктует необходимость наличия динамично обновляемых баз данных, обмена информацией и координации действий данных служб под эгидой МПБХ и ВОЗ.

Выводы:

Перспективный анализ токсико-эпидемиологической ситуации, параллельно проведенный в Азербайджане и Грузии в 2007 г., выявил широкое распространение острых отравлений и значительное различие в структуре интоксикаций химической этиологии в соседних государствах Южного Кавказа.

Учитывая концентрирование специализированной токсикологической помощи в столицах Азербайджана и Грузии, с целью повышения качества диагностики и лечения острых химических отравлений, необходимо проведение тренингов по клинической токсикологии для врачебного персонала догоспитального и госпитальных звеньев медицинской помощи регионов обоих государств.

На наш взгляд, целесообразным является проведение предварительного исследования по расчету экономической эффективности восстановления медицинских вытрезвителей в крупных городах обоих государств.

Необходима организация постоянного обмена информации о случаях острых химических отравлений между учреждениями специализированной токсикологической помощи Азербайджана и Грузии с использованием современных телекоммуникационных средств с целью оперативного реагирования на возникающие риски; скорейшее решение выявленных организационных недостатков в работе служб.

Соответствующим структурам в Азербайджане и Грузии (с привлечением других соседних государств), совместно с Всемирной Организацией Здравоохранения

необходимо разработать межнациональную программу в области химической безопасности, отражающую современную ситуацию в регионе и направленную на защиту населения от потенциально опасных химических веществ, и профилактики острых отравлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А.Ф. Социально-гигиеническая оценка динамики уровня и структуры причин преждевременной смертности в Азербайджане и обоснование приоритетов здравоохранения: Автореф. дисс... д-ра мед. наук, М.: 2002; 52.
2. Кобидзе Т.С. Современное состояние и перспективы развития клинической токсикологии в Грузии. Вестник Российской военно-медицинской академии 2005; 1(14): 190-192.
3. Эфендиев И.Н. 25 лет специализированной токсикологической службе Азербайджана. 3-й съезд токсикологов России. Тезисы докладов. Москва 2-5 декабря 2008; 352-354.
4. Buckley N.A. Poisoning and epidemiology: "toxicoepidemiology". Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1998; 25 (3-4): 195-203.
5. Pronczuk de Garbino J., Haines J. A., Jacobsen D., Meredith T. J. Evaluation of antidotes: activities of the 2 International Programme on Chemical Safety. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35 (4): 333-343.
6. The world health report 2000. WHO: Geneva; 164-169. The world health report 2004. WHO: Geneva; 120-124.

SUMMARY

REGIONAL FEATURES OF ACUTE CHEMICAL TRAUMA IN AZERBAIJAN AND GEORGIA

Afandiyev¹ I., Kobidze² T.

¹Republican Toxicology Center MoH and Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; ²National Information-Advisory Toxicological Center, Tbilisi, Georgia

Epidemiologic data on acute chemical poisonings in South Caucasus region are extremely limited. The purpose of this joint prospective study was evaluation and analyzes the rate and characteristics of acute chemical poisoning cases in Azerbaijan and Georgia.

This investigation was performed on data of poisoned patients admitted to Republican Toxicology Center of Ministry of Health of Azerbaijan in Baku city and poisoned patients admitted to medical hospitals in Tbilisi (Georgia) from 1st January to 31st December, 2007.

Total were 1182 hospitalizations in Republican Toxicology Center's (RTC) intensive care unit and 1646 poisoned

patients admitted to medical hospitals in Tbilisi (Georgia). The mean lengths of hospitalization were 3.2 days in Azerbaijan and 1.2 days in Georgia. Acute intoxications were more frequent amount males (51% in Azerbaijan to 67% in Georgia) and in 20-40 age group. Among the pharmaceutical poisonings by antiepileptic, sedative-hypnotic and antiparkinsonism drugs (T42) and poisonings by psychotropic drugs (T43) were the most frequent. The other cases of poisonings were inhalation of carbon monoxide (T58) - 173 hospitalization in Azerbaijan and 77 hospitalization in Georgia; toxic effect of alcohol (T51) - 50 admissions in Azerbaijan and 697 admissions in Georgia; poisoning by narcotics and psychodysleptics (T40) - 50 cases in Azerbaijan and 36 cases in Georgia; toxic effect of corrosive substances (T54) 176 patients in Azerbaijan to 56 patients in Georgia; toxic effect of pesticides (T60) – 39 patients in Azerbaijan to 11 patients in Georgia; toxic effect of contact with venomous animals (T63) – 70 patients in Azerbaijan to 23 patients in Georgia and toxic effect of other noxious substances eaten as food (T62) - 7 patients in Azerbaijan to 85 patients in Georgia The mortality rates were 3.1% in Azerbaijan and 0.74% in Georgia. Corrosive liquids (especially – concentrated acetic acid) poisonings were most often fatal (41% of total mortality) in Azerbaijan and alcohol poisonings were most often fatal (38% of total mortality) in Georgia.

These data provide important preliminary information about toxicoepidemiological situation in South Caucasus countries and could help to develop program of chemical safety and prevention of acute chemical poisonings in this region.

Key words: acute chemical poisonings, Azerbaijan, Georgia, epidemiology, clinical toxicology.

РЕЗЮМЕ

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ХИМИЧЕСКИХ ОТРАВЛЕНИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ И ГРУЗИИ

Эфендиев¹ И.Н., Кобидзе² Т.С.

¹Республиканский токсикологический центр МЗ Азербайджана, Азербайджанский медицинский университет; ²Токсикологический национальный информационно-консультативный центр Грузии

Целью совместного исследования явилось изучение и сравнение профиля токсико-эпидемиологической ситуации в Азербайджане и Грузии, определение диапазона и особенностей данной проблемы в каждой из стран, выработка общих рекомендации.

Проанализированы 1182 истории болезни пациентов, госпитализированных в Республиканский токсикологический центр МЗ Азербайджана и статистические данные распространения и результатов лечения 1646 пациентов с диагнозом «острая экзогенная интоксикация» в стационарах г. Тбилиси в период с 1 января по 31 декабря 2007 г. Диагноз больных кодировался в соответствии с классификатором МКБ десятого пересмотра.

Как показал анализ полученных данных, средняя продолжительность стационарного лечения составила 3,2 дня в Азербайджане против 1,2 дня в Грузии.

Процентное соотношение мужчин и женщин составило 67% к 33% в Грузии и 51% к 49% в Азербайджане. Как в Грузии, так и в Азербайджане наибольшее число госпитализированных больных было представлено в возрастных группах 20-29 и 30-39 лет. Больные этих двух групп составили всего 45,4% всех госпитализаций в Азербайджане и 45,8% - в Грузии. Среди отравлений фармацевтическими средствами наиболее частыми являлись отравления противосудорожными, седативными и противопаркинсоническими медикаментами (Т42) и психотропными лекарственными средствами (Т43). Ингаляционные отравления окисью углерода (Т58) составили 173 госпитализированных больных в Азербайджане и 77 – в Тбилиси; токсический эффект алкоголя (Т51) – 50 госпитализированных больных в Баку и 697 – в Тбилиси; отравления наркотическими и психодислептическими средствами (Т40) – 50 случаев в Баку и 36 – в Тбилиси; токсический эффект веществ коррозионного действия (Т54) – 176 пациентов в Баку и 11 - в Тбилиси; токсический эффект контакта с ядовитыми животными (Т63) – 70 пациентов в Азербайджане и 23 – в Грузии; токсический эффект ядовитых веществ, принятых в качестве пищи (Т62) – 7 пациентов в Баку и 85 в Тбилиси.

Больничная летальность от острых отравлений составила 3,1% в Азербайджане и 0,74% в Грузии. Наибольшую долю в структуре летальности в Азербайджане составляют отравления разъедающими (коррозивными) веществами (41%), а в Грузии - токсический эффект алкоголя (38%).

Полученные данные выявили особенности токсико-эпидемиологической ситуации в регионе Южного Кавказа и могут служить ключевым фактором в разработке межнациональной программы в области химической безопасности, отражающую современную ситуацию в регионе, направленную на защиту населения от потенциально опасных химических веществ и профилактику острых отравлений.

ОСОБЕННОСТИ ОКСИГЕН/НИТРОГЕН ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК JURKAT

Енукидзе¹ М.Г., Мачавариани¹ М.Г., Инцкирвели² Н.А., Бежиташвили² Н.Д., Саникидзе^{1,2} Т.В.

¹НИИ медицинской биотехнологии; ²Тбилисский государственный медицинский университет

Апоптоз, организованная форма клеточной гибели, свойственная нормальным клеткам, является механизмом, контролирующим количество и качество клеток, обеспечивающим сохранение гомеостаза здорового организма. Для нормального функционирования иммунной системы особенно важно поддержание баланса между пролиферацией и гибелью лимфоцитов. Апоптозу принадлежит значимая роль в процессах позитивной и негативной селекции лимфоцитов. На поздних стадиях инфекционных процессов на фоне снижения потребности организма в выработке антител, функционально активные клетки (Т и В лимфоциты) погибают путем апоптоза. Особый интерес представляет роль апоптоза в процессе регуляции иммунного ответа организма при развитии иммунных патологий, во время различных вирусных инфекций и иммунодефицитных состояний. Некоторые вирусы (HIV-1, вирус Эпштейн-Баре), помимо способности подавлять апоптоз инфицированных клеток (посредством разнообразных механизмов, например, ингибирование проапоптозного белка Bcl-2, обеспечивающего персистенцию носителя инфекции в организме), усиливают Fas-зависимый апоптоз CD4⁺ и CD8⁺ Т и тем самым способствуют развитию иммуносупрессии в организме.

Клеточная культура человеческих лейкоцитов трансформированных Т лимфоцитов (Jurkat клеток) является общепризнанной, удобной моделью для изучения активированных Т клеток [11]. Конканавалин А стимулированные клетки Jurkat продуцируют в 100-300 раз больше способствующего пролиферации Т лимфоцитов IL-2 по сравнению с лектинстимулированными лимфоцитами периферической крови человека. Поскольку секретируемые клетками Jurkat IL-2 сохраняет способность *in vitro* индуцировать пролиферацию антигенактивированных человеческих лимфоцитов, эта клеточная культура является ценной модельной системой для изучения пролиферации Т клеток, обладающих различной антигенной и эффективной специфичностью.

Учитывая значимую роль реактивных соединений азота и кислорода в функционировании иммунных клеток, целью настоящего исследования явилось установление различий механизмов оксиген/нитрогениндуцированной клеточной гибели на модели клеточной культуры Jurkat.

Материал и методы. Исследования проводились на клетках Jurkat (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germania)) (0,3-

0,6x10⁶ в 1 мл среды). Клетки размножались в биоактивной среде RPMI 1640 (GIBCO), инактивированной суспензией, содержащей эмбриональную телячью сыворотку (Sigma), L-глутамат (4mM), пенициллин (100 ед/мл) и стрептомицин (100 ед/мл), при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂.

Проведены 3 серии экспериментов: I – интактные клетки, II - модель оксигениндуцированного стресса, III - модель нитрогениндуцированного стресса.

С целью моделирования оксигениндуцированного стресса в инкубационную среду клеток Jurkat добавляли 30% перекись водорода (H₂O₂) (Sigma) дозой 100 μM [4,8]. С целью моделирования нитрогениндуцированного стресса в инкубационную среду клеток Jurkat добавляли нитропруссид натрия (SNP) (Naniprus, Sopharma) дозой 200 μM [11], который стабильно выделяет нетоксические концентрации оксида азота (NO) (в течение ограниченного промежутка времени (24 часа)). О редокс-статусе клеток судили по содержанию супероксид- (O₂⁻), липопероксид-радикалов (LOO⁻) и свободного (NO), а также по активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД). Содержание O₂, LOO⁻ и NO определяли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием соответствующих спин-меток (5,5 димети-1-пролин-IV-оксид (DMPO), α-фенил-tert-бутилнитрон (PBN) и диэтилдитиокарбамата (DETC) (Sigma) [1]. Регистрация спектров ЭПР проводилась на радиоспектрометре РЭ-1307. Активность СОД определялась спектрофотометрическим методом Fried, модифицированным Макаренко Е.В. [2].

Жизнеспособность клеток определялась с помощью теста МТТ ([3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide] (Sigma Chemical Co,St.)), основанного на способности митохондриальных дегидрогеназ конвертировать водорастворимый 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид (МТТ) в формазан, который кристаллизуется внутри клетки. Перевод формазана в раствор с помощью органического растворителя (диметилсульфоксида (DMCO)) и последующая фотометрия при длине волны 470 нм позволяют точно сопоставить изменение оптической плотности раствора (следовательно, количества жизнеспособных клеток) по отношению к контролю. Коэффициент пролиферации клеток рассчитывался по формуле:

$$K = A_{\text{опыт}} / A_{\text{контроль}}$$

Распределение клеток по фазам клеточного цикла определялось методом проточной цитометрии с использованием пропидиума иодида, связывающегося с диплоидными цепями ДНК, что дает возможность получить представление о распределении удвоенных цепей ДНК по фазам клеточного цикла.

Результаты исследования обрабатывались статистически программным пакетом SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (версия 10.0). Разница между группами оценивалась по t критерию Стьюдента. Во всех случаях статистическая достоверность определялась по $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. После 24-часовой инкубации с перекисью водорода в спектре ЭПР клеток Jurkat выявляются интенсивные сигналы спинмеченных супероксид- (O_2^-) и липопероксилрадикалов (LOO \cdot). В

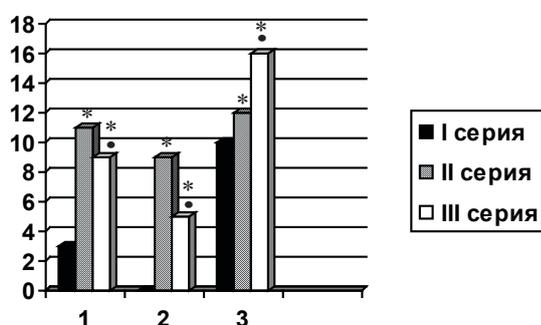


Рис. 1. Изменение содержания свободных радикалов в клеточной культуре Jurkat
1 – супероксидрадикалы; 2 – липопероксидрадикалы; 3 – NO; I серия – интактные клетки Jurkat; II серия – Jurkat cell+ H₂O₂; III серия – Jurkat cell+ SNP
• – достоверные изменения между 2 и 3, $p < 0,05$; * – достоверные изменения по сравнению с интактными клетками $p < 0,05$

Таким образом, можно заключить, что в условиях азотиндуцированного стресса митохондрии в качестве вторичных генераторов реактивных соединений кислорода способствуют интенсификации окислительного стресса в клетке, а в случае первичного оксигениндуцированного стресса азотиндуцированный стресс не развивается. Оксигениндуцированный окислительный стресс отличается особенно высокой интенсивностью.

В условиях оксиген- и азотиндуцированного стресса в клетках Jurkat наблюдается значительное снижение активности митохондриальных дегидрогеназ (результаты МТТ теста: в случае добавления H₂O₂ на 63%, в случае SNP – на 50% по сравнению с контролем (рис. 3)). Поскольку раствор МТТ содержит в качестве субстрата только дисодиум сукцинат, эти данные непосредственно указывают о снижении активности сукцинат дегидрогеназы. Снижение активности митохондриальных дегидрогеназ обуславливает нарушение

стабильности энергогенеза в митохондриях, снижение жизнеспособности клеток. В случае инкубации с SNP помимо сигналов O_2^- и LOO \cdot выявляются интенсивный ЭПР сигнал спинмеченного свободного оксида азота (NO) (на 54,5% превышает контроль) (рис. 1), появляются сигналы нитрозильных комплексов гемового и негемового железа. Последнее обстоятельство свидетельствует о нитрозилировании митохондриальных железосодержащих белков FeS-центров NADH-, сукцинатдегидрогеназы, гемовых групп цитохром С оксидаз, и может стать причиной нарушения работы электронно-транспортной цепи митохондрий, генерации реактивных соединений кислорода (O_2^-) и интенсификации процессов перекисного окисления липидов (накоплением липопероксидов (LOO \cdot)). Об интенсификации оксигенного стресса в обеих экспериментальных сериях свидетельствуют также данные о снижении активности СОД (на 79,3% в случае оксиген-индуцированного и на 27% в случае азотиндуцированного стресса) (рис. 2).

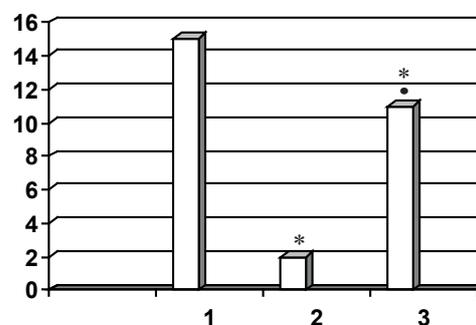


Рис. 2. Изменение активности СОД в клеточной культуре Jurkat
1 – интактные клетки Jurkat; 2 – Jurkat cell+ H₂O₂; 3 – Jurkat cell+ SNP
• – достоверные изменения между 2 и 3, $p < 0,05$; * – достоверные изменения по сравнению с интактными клетками $p < 0,05$

стабильности энергогенеза в митохондриях, снижение жизнеспособности клеток.

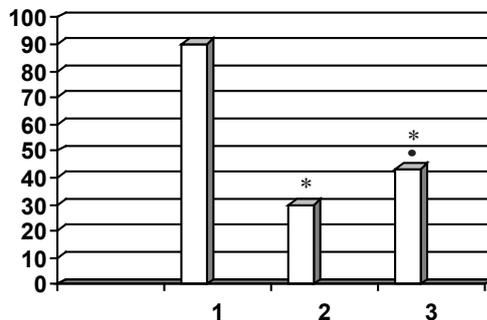


Рис. 3. Изменения коэффициента пролиферационной активности клеток Jurkat
1 – интактные клетки Jurkat; 2 – Jurkat cell+ H₂O₂; 3 – Jurkat cell+ SNP
• – достоверные изменения между 2 и 3, $p < 0,05$; * – достоверные изменения по сравнению с интактными клетками $p < 0,05$

На основании анализа данных о перераспределении клеток Jurkat в фазах клеточного цикла после 24-часовой инкубации с H_2O_2 и SNP можно заключить, что в обоих случаях в исследуемой популяции (общее число клеток в популяции $\approx 300\ 000$) гибель претерпевают преимущественно зрелые, растущие (фазы G_0/G_1 , S), а не делящиеся (фазы G2/M, M) клетки, т.е. проявляется тенденция омолаживания исследуемой популяции. После 24-часовой инкубации с H_2O_2 в клеточной популяции количество находящихся в стадии апоптоза гаплоидных клеток (фаза G_0) уменьшается достоверно

на 35%, диплоидной фазе (G_0/G_1) на 70%, синтетической фазе (S) на 40% по сравнению с контролем, тогда как количество клеток в тетраплоидной (G2/M) и пролиферационной (M5) фазах возрастает на 76% и 403%, соответственно (рис. 4). Факт усиления гибели зрелых растущих клеток на фоне снижения интенсивности апоптоза позволяет предположить, что массовая гибель клеток происходит преимущественно, путем некроза, что согласуется с данными литературы об интенсификации некроза на фоне действия сравнительно высоких доз перекиси водорода ($\geq 100\ \mu M$) [5,6,12].

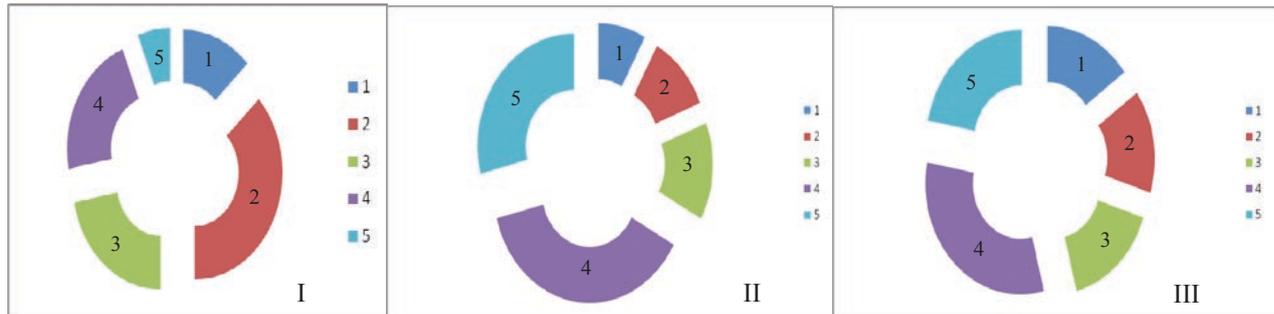


Рис. 4. Перераспределение клеток Jurkat в фазах клеточного цикла
I – интактные клетки Jurkat; II - Jurkat cell+ H_2O_2 ; III - Jurkat cell+ SNP
1 – SubG0 (Apopt.); 2 - G_0/G_1 ; 3 – S; 4 - G2/M; 5 - M5

В условиях 24-часовой инкубации с SNP, в клеточной популяции достоверно уменьшается количество клеток в диплоидной (G_0/G_1) и синтетической (S) фазах на 60% и 30%, соответственно, тогда как количество гаплоидных (фаза апоптоза G_0) и делящихся (тетраплоидных (фаза G_2/M) и находящихся в стадии митоза M5) клеток увеличивается на 18%, 30% и 300% по сравнению с контролем. Как следует из приведенных данных, скорость интенсификации апоптоза значительно отстает от скорости массовой гибели зрелых растущих клеток, что позволяет предположить,

что под действием SNP включаются оба механизма клеточной гибели - апоптоз и некроз. Механизмы клеточной гибели (апоптоз/некроз) - энергозависимые процессы. Выявленное нами в обеих экспериментальных сериях нарушение митохондриального дыхания способствует снижению энергогенеза и активации энергозависимых механизмов клеточной гибели – апоптоза и некроза. Особенно высокая степень инактивации митохондриальных дегидрогеназ при воздействии перекиси водорода коррелирует с превалированием некроза клеток.

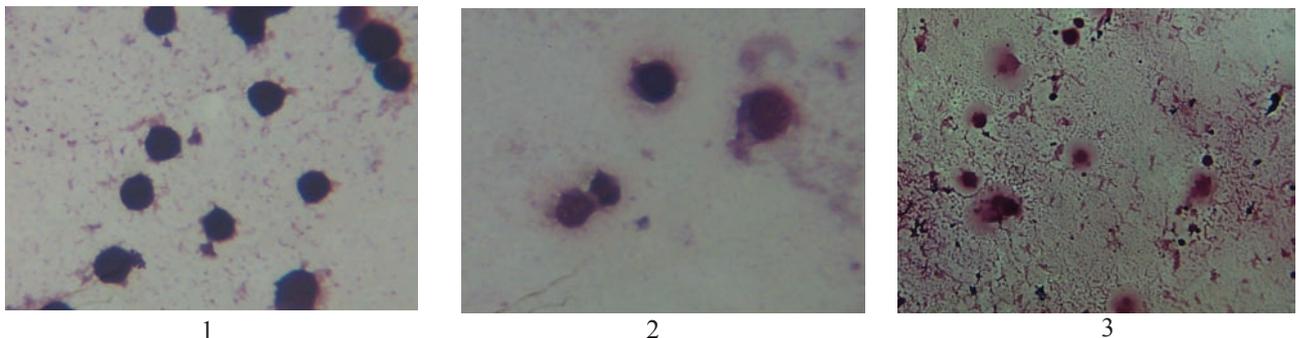


Рис. 5. Гистологическая картина клеток Jurkat
1 – интактные клетки Jurkat; 2 - Jurkat cell+ H_2O_2 ; 3 - Jurkat cell+ SNP

Накопление в инкубационной среде клеток Jurkat избыточного количества NO (вследствие добавления в среду инкубации донора оксида азота, SNP) способствует нитрозилированию тиоловых и геммодержащих групп белков-переносчиков митохондрий. В физиологических

условиях NO, конкурентно с кислородом ингибирует активность митохондриальной цитохром С оксидазы и, таким образом, осуществляет физиологическую регуляцию потребления кислорода и энергогенеза в митохондриях [9]. В условиях длительного воздействия

NO возможно S-нитрозилирование тиоловых групп NADH- и сукцинатдегидрогеназы и необратимое ингибирование ферментов. Считается, что именно это звено (NADH-дегидрогеназа) является ключевым в процессе смены физиологического ингибирования цитохром С оксидазы патофизиологическим подавлением активности фермента [3,7,9], что, в свою очередь, способствует снижению энергетических ресурсов клеток и инициации апоптоза. Индуцированное подавлением активности NADH- и сукцинатдегидрогеназ нарушение работы цепи электронного транспорта митохондрий способствует усилению генерации реактивных соединений кислорода, пероксидационному повреждению митохондриальных мембран, дальнейшему уменьшению уровня энергетического, истощению энергетических ресурсов клетки и смене апоптоза некрозом.

Таким образом, можно заключить, что нитроген-индуцированный стресс путем нитрозилирования транспортных белков митохондрий, генерации реактивных соединений кислорода и интенсификация вторичного окислительного стресса умеренно подавляет интенсивность энергетического в клетках Jurkat, что сопровождается интенсификацией обоих механизмов клеточной гибели – некроза и апоптоза (рис.5). В случае воздействия перекиси водорода интенсивность окислительного стресса особенно велика. Генерация высоких концентраций реактивного кислорода способствует интенсификации перекисного повреждения митохондриальных мембран, значительному снижению энергетического, подавлению апоптоза и смене его более жестким механизмом клеточной гибели, некрозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., Ванин А.Ф., Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление ее физико-химическом и физиологическом уровнях. Биофизика 1997; 3: 687-692.
2. Макаренко Е.В. Исследование активности супероксиддисмутазы. Лаб. дело 1988; 11: 48-503.
3. Beltran B., Mathur A., Duchon M., Erusalimsky J.D., Moncada S. The effect of nitric oxide on cell respiration: A key to understanding its role in cell survival or death. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(26): 14602-7.
4. Clement MV and Pervaiz S. Intracellular superoxide and hydrogen peroxide concentrations: a critical balance that determines survival or death. Redox. Rep. 2001; 6: 211-214.
5. Formigli L, Papucci L, Tani A, Schiavone N, Tempestini A, Orlandini GE, Capaccioli S and Orlandini SZ, Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a syncretic process of cell death sharing apoptosis and necrosis. J. Cell Physiol. 2000; 182: 41-49.
6. Kim H., Kim Y.-N., Kim H., Kim C.-W. Oxidative stress

attenuates Fas-mediated apoptosis in Jurkat T cell line through Bfl-1 induction, doi:10.1038/sj.onc. 2004, 1208.282.

7. Pongpanich A, Bhattacharjya P, Chirathaworn C. Induction of apoptosis by herpes simplex virus in Jurkat cells is partly through caspase-3, -8 and -9 activation. J Med Assoc Thai. 2004; 87 (2): 140-5.
8. Pyo CW, Lee SH, Choi SY. Oxidative stress induces PKR-dependent apoptosis via IFN-gamma activation signaling in Jurkat T cells. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 377(3): 1001-6.
9. Chen ZH, Saito Y, Yoshida Y, Niki E. Effect of oxygen concentration on free radical-induced cytotoxicity. Biosci Biotechnol Biochem. 2008; 72(6): 1491-7.
10. Kiang JG, Krishnan S, Lu X, Li Y. Inhibition of inducible nitric-oxide synthase protects human T cells from hypoxia-induced apoptosis. Mol Pharmacol. 2008; 73(3): 738-47.
11. Kim JE, Seok H, Karki P, Lee JS, Shin SY, Cho B, Park IS. Comparative study of apoptosis induced by H₂O₂ and NO: limitation of apoptosis induced by NO due to slower recovery of activity of NO-modified caspase. Protein Pept Lett. 2006.

SUMMARY

CELL DEATH IN JURKAT CELLS INDUCED BY OXYGEN/NITROGEN STRESS

Enekidze M²., Machavariani M²., Intskirveli N¹., Bejishvili N¹., Sanikidze T^{1,2}.

¹Tbilisi State Medical University, ²Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia

The maintenance of balance between lymphocyte proliferation and lymphocyte death is extremely important for normal functioning of the immune system. Considering essential role of nitrogen and oxygen radicals in functioning of immune competent cells, we studied the mechanisms of cell death induced by nitrogen/oxygen stress on the model of Jurkat cell line. We have observed that hyperproduction of reactive oxygen in Jurkat cells incubated with hydrogen peroxide contributes to the activation of membrane peroxidation, to a decrease in the intensity of apoptosis and its replacement by more severe mechanism of cell death – necrosis, which is obviously conditioned by a dramatic decrease in the intensity of energogenesis in mitochondria. In cells incubated with sodium nitroprusside moderate NO-induced inhibition of electron transport in oxidative chain and mitochondrial energogenesis and intensification of oxidative stress in Jurkat cells is accompanied with the activation of the cell death mechanisms – both apoptosis and necrosis.

Key words: cell death, nitrogen/oxygen stress, Jurkat cells.

РЕЗЮМЕ

**ИНДУЦИРОВАННАЯ СТРЕССОМ КЛЕТОЧНАЯ
ГИБЕЛЬ В КЛЕТКАХ ЛИНИИ JURKAT**

Енукидзе¹ М.Г., Мачавариани¹ М.Г, Инцкирвели² Н.А., Бежиташвили² Н.Д., Саникидзе^{1,2} Т.В.

¹НИИ медицинской биотехнологии; ²Тбилисский государственный медицинский университет

Для нормального функционирования иммунной системы особенно важно поддержание баланса между пролиферацией и гибелью лимфоцитов. Учитывая важную роль радикалов азота и кислорода в функционировании иммунокомпетентных клеток, мы

исследовали особенности механизмов, индуцированной нитроген/кислородным стрессом, клеточной гибели на модели культуры клеток Jurkat. Установлено, что при инкубации клеток с перекисью водорода интенсивная генерация высоких концентраций реактивного кислорода способствует активации перекисного окисления мембран, снижению интенсивности апоптоза и смене его более жестким механизмом клеточной гибели, некрозом, что, по-видимому, обусловлено резким снижением интенсивности энергогенеза в митохондриях. В случае инкубации с нитропрусидом натрия умеренное подавление энергогенеза митохондрий, интенсификация окислительного стресса в клетках Jurkat сопровождается активацией обоих механизмов клеточной гибели – некроза и апоптоза.

* * *