

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (168) Март 2009

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (168) 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. Корректурa авторам не высылаётся, 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:

Tabutsadze T., Kipshidze N. NEW TREND IN ENDOSCOPIC SURGERY: TRANSVAGINAL APPENDECTOMY NOTES (NATURAL ORIFICE TRANSLUMINAL ENDOSCOPIC SURGERY).....	7
Chikvaidze E., Tabutsadze T., Gogoladze T., Datuashvili G., Iremashvili B. TERNARY COMPLEXES OF ALBUMIN-MN (II)-BILIRUBIN AND ELECTRON SPIN RESONANCE STUDIES OF GALLSTONES	11
Sakhvadze Sh. BIOLOGICAL OSTEOSYNTHESIS AS THE TREATMENT MODE FOR MULTIFRAGMENTAL EXTRA-ARTICULAR FRACTURES OF LOWER LIMB LONG BONES.....	15
Хеладзе З.С., Хеладзе Зв.З., Шониа Р.Н., Джаиани С.В., Цуцкиридзе Б.Н. ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННОЙ РАДИАЦИЙ, ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЙ И НИТРОГЛИЦЕРИНА НА ПРЕКУРСОРНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ	20
Менабде Г.Т., Гвенетадзе З.В., Ацкверели Л.Ш. ОДНОМОМЕНТНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ СКУЛОГЛАЗНИЧНОГО КОМПЛЕКСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТАТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	23
Борджадзе М.А., Ивериели М.В., Хардзейшвили О.М., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.В. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГУБ	27
Mamaladze M. Sanodze L., Vadachkoria D. MAIN CONCEPTS OF DENTIN ADHESION (REVIEW).....	31
Кобахидзе Г.Г., Вадачкория Н.Р., Манджавидзе Н.А. ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ТВЕРДЫЕ ТКАНИ ЗУБОВ ПОСЛЕ ЭНДООТБЕЛИВАНИЯ	37
Алиев Д.А., Азизов В.А., Садыгова Т.А., Зейналов Р.С., Мусаев И.Н. НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	44
Katamadze N., Kiknadze M. ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY: ECHOCARDIOGRAPHYC DIAGNOSTIC MARKERS	47
Абуладзе Г.В., Небиеридзе М.И., Абашидзе Р.И., Габарашвили Л.В., Квирквелия А.А. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ И ВНЕЗАПНАЯ КАРДИАЛЬНАЯ СМЕРТЬ	50
GegenavaT., Gegenava M., Kavtaradze G. THE INFLUENCE OF DEPRESSION AND ANXIETY IN THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE AFTER CORONARY ANGIOPLASTY.....	54
Сулаберидзе Г.Т., Рачвелишвили Н.Б., Жамуташвили М.Т., Барбакадзе Г.Г. ИНФИЦИРОВАНИЕ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В, КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА.....	56
Chkonia E., Roinishvili M., Kereselidze M., Makhatadze N. THE RELATION BETWEEN THE GENERAL INTELLECT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS AND PSYCHOPATHOLOGICAL DETERIORATION.....	60
Каралян М.А. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРОЦЕСС	63
© GMN	5

Мачавариани Б.В., Саканделидзе Ц.Г., Чичуа З.Дж., Сапаршвили И.У. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ, ВЫЗВАННОЙ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ.....	67
Кутателадзе Н.С. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ЦИНКА И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ ВОЛН МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА НА КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ	72
Мамедбейли А.К. Рагимова Н.Д КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	75
Dalakishvili S., Didebulidze N., Sumbadze Ts., Bakuradze N., Melikadze E. AGE-RELATED CHANGES OF SEX HORMONES - LEVEL AMONG MALES IN POPULATIONS WITH HIGH INDEX OF LONGEVITY.....	82
Халафли Х.Н. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КИШЕЧНЫХ ПАРАЗИТОЗОВ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ г. БАКУ	84
Manjavidze I., Beriashvili R., Zarnadze I. ASSESSMENT OF PHYSICIANS AWARENESS OF PATIENT'S RIGHTS IN GEORGIA.....	89
Nadashvili L. GRAPHICAL METHODS OF PSYCHOMETRICAL INDICATORS IN GEORGIAN WOMEN (20-40 YEARS OLD) OF NORMAL PHYSICAL DEVELOPMENT ACCORDING TO INTELLECT AND TYPE OF MOOD	92
Nachkebia N., Dzadzamia Sh., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Oniani T. INFLUENCE OF DIAZEPAM ON DIFFERENT BEHAVIORAL STATES OF SLEEP-WAKING CYCLE	94
Цимакуридзе М.П., Маисурадзе Э.А., Зурашвили Д.Г., Цимакуридзе Майя П. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ САТУРНИЗМА.....	99
Kiladze M., Gorgoshidze M., Monaselidze J., Jokhadze T., Lezhava T. MICROCALORIMETRIC STUDY OF HUMAN BLOOD LYMPHOCYTES CULTURE AT PRESENCE OF CUPPER, CADMIUM AND PROSTAMAX.....	104
Джаруллаева С.Ш. ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЛОДОВ И ЛИСТЬЕВ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА КРАСНОГО JUNIPERUS RUFESCENS.....	107
Azmaiparashvili E., Kordzaia D., Dzidziguri D. BILIARY HYPERTENSION AS THE CELL PROLIFERATION TRIGGER IN BILE DUCT LIGATED RATS.....	111
Ratiani L., Sanikidze T., Sulakvelidze M., Bejitashvili N., Meladze K. JURKAT CELL AS AN APPROPRIATIVE MODEL FOR DRUG INVESTIGATION	117
Гасанов А.Б. КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА	120

NEW TREND IN ENDOSCOPIC SURGERY: TRANSVAGINAL APPENDECTOMY NOTES (NATURAL ORIFICE TRANSLUMINAL ENDOSCOPIC SURGERY)

Tabutsadze T., Kipshidze N.

Academician N. Kipshidze Central University Hospital, Tbilisi, Georgia

NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) is a new method of miniinvasive surgery, which involves passing surgical instruments, and a tiny camera, through a natural orifice, such as the mouth, vagina, urethra or rectum, what provides the access to the desired organ through an already existing external orifice [2,4,9,10]. NOTES is an alternative to conventional surgery that eliminates abdominal incisions and incision-related complications by combining endoscopic and laparoscopic techniques to diagnose the threat of abdominal pathology. The procedure is approved due to its benefits – less pain, quicker recoveries, fewer complications and no scar – as it lets us avoid major incisions through the skin, muscle and nerves of the abdomen wall. Besides that the transluminal access is considered to be the most safe and feasible for clinical application [1]. Proponents and researchers in this field recognize the potential of this technique to revolutionize the field of minimally invasive surgery by eliminating abdominal incisions. Major advantages of Notes in comparison with laparoscopy include lower

anesthesia requirements, faster recovery and shorter hospital stay, avoidance of the potential complications of transabdominal wound infections, lower post-operational risk of bleeding, hernia, peritonitis or injuring internal organs [5,8]. The idea of carrying operations using the above-mentioned method comes from the first NOTES procedure, developed at Johns Hopkins Hospital, Baltimore [3]. After two literarily proved cases (April 1, 2008, University of California, San Diego, USA and May 23, 2008, Department of Interdisciplinary Endoscopy, Medical Center, Suedstadt Rostock, Rostock, Germany [6,7]) 2 operations of Transvaginal Appendectomy were performed in Caucasus – Academician N. Kipshidze University Hospital, Tbilisi, Georgia.

The first patient – a 28-year woman, bank employee (weight – 72 kg, height – 180 cm), married, has one child – was submitted to the hospital with anamnesis of 48 hours acute appendicitis, typical clinical semiotics and laboratory records (Fig. 1, 2, 3).

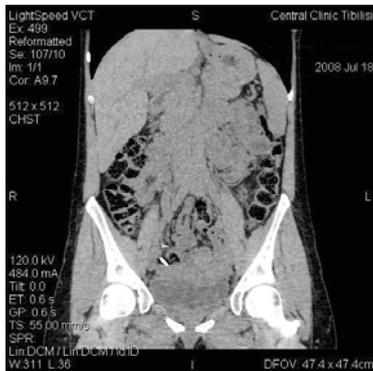


Fig. 1. First Patient's Appendectomy CT

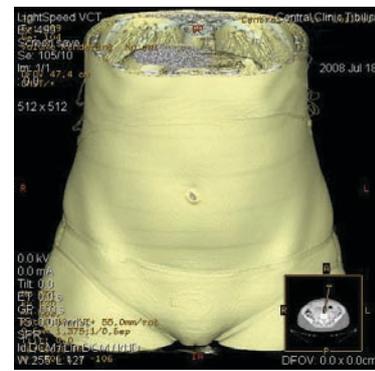


Fig. 2. First Patient's Abdomen-wall image after 3 weeks from the operation CT without Scar



Fig. 3. The first patient's photo 3 weeks after the operation

In the second case the patient was a 22-year old woman (height – 170 cm, weight – 68 kg), married, with 2 children.



Fig. 4. The second patient's photo immediately after the operation

She was hospitalized with 24 hours acute appendicitis anamnesis and typical clinical semiotics and laboratory records (Fig. 4, 5, 6, 7).

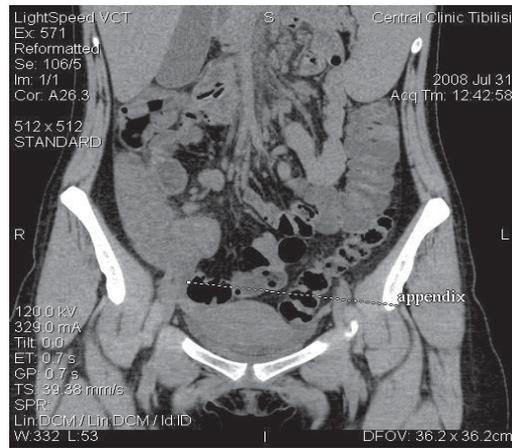


Fig. 5. Second Patient's CT Image before the Appendectomy (appendix shown with the arrow)

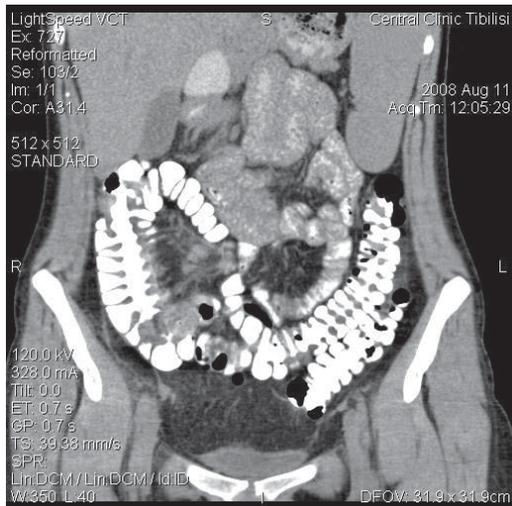


Fig. 6. Second Patient's Appendectomy CT Image after the operation with contrast per os

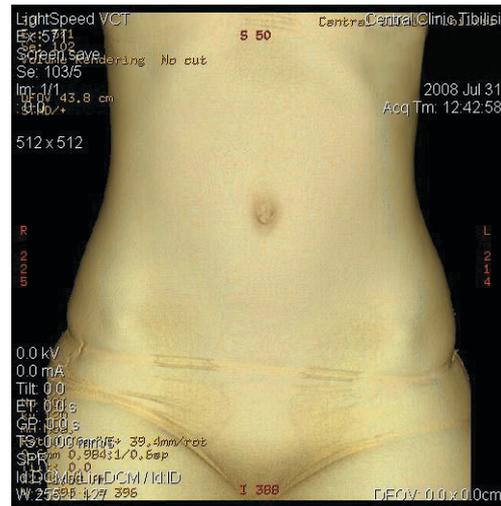


Fig. 7. Second Patient's Abdomen-wall CT without Scar

Both operations were performed under general anesthesia, using Karl Storz GmbH & Co. equipment. The duration of the first procedure was 76 minutes from which the appendectomy took only 22 minutes and the second operation lasted for 88 minutes and 28 minutes passed on appendectomy.

We used a therapeutic single-canal flexible endoscope. The appendix was located after exploration of the abdomen. After preparation of mesenterium, ligature of appendix base was performed by means of endoloop, followed by transection with scissors. The organ was pooled out through the same orifice.

The operations were made without any technical difficulties or complications.

None of the patients had the need of non-narcotic analgesia during the post-operational period. No gynecological or surgical problems or any complications were detected during the observation period. The patients had superior postoperative evolution, so the stationary stay made up 36 hours after the first operation and 30 hours after the second.

Pre-and-post-operational computer tomography was made in both cases, and both treatment schemes included antibiotic-therapy using the III generation Cephalosporine.

Essentially this is a new trend in endoscopic surgery – the non-scar surgery with major advantages compared to the conventional – the NOTES takes endoscopic surgery one step further in terms of reducing pain and avoiding long hospitalization and is much more effective.

NOTES could be the next major paradigm shift in surgery, just as laparoscopy was the major paradigm shift during the 1980-s and 1990-s [5].

The areas of study include the development of a reliable closure technique for the internal incision, prevention of infection and creation of advanced endoscopic surgical tools [2].

Doctors are still using traditional laparoscopic surgical tools – not ideal, because they are not as flexible as surgeons really need for such extensive internal maneuvering. They are hoping to attempt more complicated transluminal procedures in the future.

Taking in consideration the appropriate experience of the operator the procedure is safe, more physiological and precise.

This novel approach gives us the possibility to consider the safety and effectiveness of performing abdominal procedures through the body's natural openings. These new minimally invasive techniques will allow patients to return to their home, family and work more quickly [7].

Natural-orifice surgery becomes more familiar and as more procedures are successfully performed, the acceptance of it will grow.

We consider NOTES is a challenge in surgery and in the nearest future in case of suitable technical support it will replace not only conventional medicine but laparoscopic too.

REFERENCES

1. Bernhardt J., Gerber B., Schober H.C., Kähler G. and Ludwig K. NOTES — case report of a unidirectional flexible appendectomy. *International Journal of Colorectal Diseases*, 2008; 23.
2. Gettman MT, Blute ML. Transvesical peritoneoscopy: initial clinical evaluation of the bladder as a portal for natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 843-5.
3. Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevov SV. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 60(1):114-7.
4. Marescaux J, Dallemagne D, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007; 142: 823-6.
5. Natural orifice transluminal endoscopic surgery. http://en.wikipedia.org/wiki/Natural_orifice_transluminal_endoscopic_surgery
6. NOTES – Natural Orifice Surgery, University of California, San Diego, Medical Center, Specialties and Programs. www.health.uscd.edu/specialties/surgery/mis/notes.htm
7. Sharples T. The No-Incision Appendectomy. *TIME* April 3, 2008.
8. Wagh MS, Thompson CC. Surgery insight: natural orifice transluminal endoscopic surgery – an analysis of work to date. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 386-92.
9. Zorron R, Filgueiras M, Maggioni LC, Pombo L, Lopes Carvalho G, Lacerda Oliveira A. NOTES. Transvaginal cholecystectomy: report of the first case. *Surgical Innovation* 2007; 14(4):279-83.
10. Zorron R, Maggioni LC, Pombo L, Oliveira AL, Carvahlo GL, Filgueiras M. NOTES transvaginal cholecystectomy: preliminary clinical application. *Surg Endosc* 2008; 22: 542-7.

SUMMARY

NEW TREND IN ENDOSCOPIC SURGERY: TRANS-VAGINAL APPENDECTOMY NOTES (NATURAL ORIFICE TRANSLUMINAL ENDOSCOPIC SURGERY)

Tabutsadze T., Kipshidze N.

Academician N. Kipshidze Central University Hospital, Tbilisi, Georgia

Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery is a new method of mini invasive surgery, which involves passing surgical instruments, and a tiny camera, through a natural orifice, such as the mouth, vagina, urethra or rectum, what provides the access to the desired organ. The procedure is approved due to its benefits – less pain, quicker recoveries, fewer complications and no scar – as it lets us avoid major incisions through the skin, muscle and nerves of the abdomen.

Besides that the transluminal access is considered to be the most safe and feasible for clinical application. Here are discussed the two operations of Transvaginal Appendectomy performed in Caucasus – Academician N. Kipshidze University Hospital in Tbilisi. The first patient – a 28-year woman, weight – 72 kg, height – 180 cm, married, has one child – was submitted to the hospital with anamnesis of 48 hours acute appendicitis, typical clinical semiotics and laboratory records. In the second case the patient was a 22-year old woman, height – 170 cm, weight – 68 kg, married, with 2 children. She was hospitalized with 24 hours acute appendicitis anamnesis and typical clinical semiotics and laboratory records. Both operations were performed under general anesthesia, using Karl Storz GmbH & Co. equipment. The duration of the first procedure was 76 minutes and the second operation lasted for 88 minutes. The operations were made without any technical difficulties or complications. None of the patients had the need of non-narcotic analgesia during the post-operational period. No gynecological or surgical problems or any complications were detected during the observation period. The patients had superior postoperative evolution, so the stationary stay made up 36 hours after the first operation and 30 hours after the second. Essentially NOTES is a new

trend in endoscopic surgery – the non-scar surgery with major advantages compared to the conventional – the NOTES takes endoscopic surgery one step further in terms of reducing pain and avoiding long hospitalization and is much more effective. The doctors hope to have more developed and flexible endoscopic surgical tools as they are planning to perform more complicated procedures in the future. Taking in consideration the appropriate experience of the operator the procedure is safe, more physiological and precise. Natural-orifice

surgery becomes more familiar and as more procedures are successfully performed, the acceptance of it will grow. We consider NOTES is a challenge in surgery and in the nearest future in case of suitable technical support it will replace not only conventional medicine but laparoscopic too.

Key words: Natural-orifice surgery, Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery, transvaginal appendectomy, non-scar surgery.

РЕЗЮМЕ

НОВАЯ ТЕНДЕНЦИЯ В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ: ТРАНСВАГИНАЛЬНАЯ АППЕНДЭКТОМИЯ (ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ ОТВЕРСТИЯ - NOTES)

Табуцадзе Т.У., Кипшидзе Н.Н.

Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе, Тбилиси, Грузия

Транслюминальная эндоскопическая хирургия через естественные отверстия (NOTES) является новым методом малоинвазивной хирургии, который путем прохода хирургических инструментов и крошечной камеры через естественные отверстия (рот, влагалище, задний проход, мочеиспускательный канал), обеспечивает доступ к органам брюшной полости.

Метод NOTES, благодаря отсутствию боли, быстрому выздоровлению, меньшему риску послеоперационных осложнений, как например кровотечение, грыжа, перитонит или повреждение внутренних органов, имеет преимущества перед другими хирургическими методами лечения. NOTES позволяет производить операции на внутренних органах брюшной полости без разреза и проколов брюшной стенки, сохраняя целостность кожного покрова, мышечной и нервной тканей и считается самым безопасным операционным методом.

Нами описываются случаи двух аппендэктомий, проведенных с использованием нового хирургического метода. Первый случай – женщина 28-и лет, рост – 180 см, вес – 72 кг, замужем, имеет одного ребенка, госпитализирована с 24-часовым анамнезом острого аппендицита, типичной клинической семиотикой и лабораторными данными.

Второй случай – женщина, 22-х лет, рост – 170 см., вес – 68 кг, замужем, имеет двоих детей, с типичной клинической картиной острого аппендицита. Обе операции проводились под общей анестезией, используя аппаратуру и инструментарий фирмы Karl Storz GmbH & Co (Германия). Длительность первой операции – 76 минут, второй – 88 минут.

В послеоперационном периоде наркотической анальгезии не применяли, сроки госпитализации составили, соответственно, 36 и 30 часов. Во время наблюдательного периода (в течение 3-х месяцев со дня выписки) каких-либо гинекологических или хирургических осложнений не выявлено.

Результаты лечения методом NOTES позволяют утверждать, что хирургия без рубца является новой эрой в эндоскопической хирургии, имеет множество преимуществ по сравнению с традиционной методикой. При соответствующем опыте хирурга эта операция безопасна, физиологична и прециозна. Делается вывод, что метод NOTES в ближайшем будущем станет методом выбора хирургического лечения большинства заболеваний органов брюшной полости.

TERNARY COMPLEXES OF ALBUMIN-MN (II)-BILIRUBIN AND ELECTRON SPIN RESONANCE STUDIES OF GALLSTONES

Chikvaidze¹ E., Tabutsadze² T., Gogoladze² T., Datuashvili² G., Iremashvili² B.

¹Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Marx [12] supposed that in the bilirubin binding with albumin the bivalent metal ions Fe⁺², Cu⁺², Mn⁺², etc. could take part as cation-bridges.

Investigations carried out with radioactive manganese ions confirmed that the increase of nonconjugated bilirubin concentration correlated with Mn (II) concentration [7,19,21]. We have investigated the stability of albumin-Mn (II) complex depending on pH of a solution [4]. The analysis of data shows that the binding energy of Mn(II) ions with serum albumin is comparable with the energy of weak hydrogen bonding~(1-1.5) kcal/mole at pH=7.4. The adsorption of Mn(II) ions on serum albumin depends linearly on the ionic strength of solution (Fig.1).

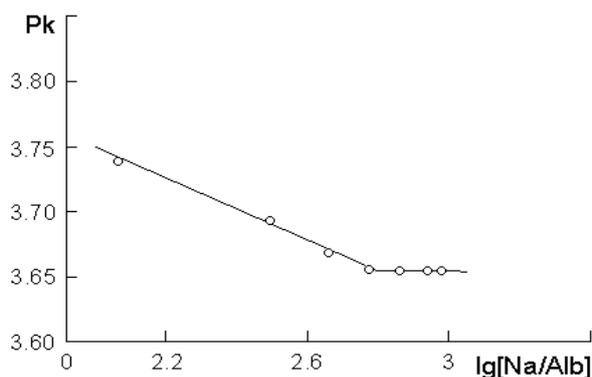


Fig. 1. Dependence of P_k of the albumin- Mn(II) complex on ionic strength of solution $[C_{Alb}] = 2.0 \times 10^{-4} M$; $[C_{NaCl}] = (0.2 - 0.02) M$; $[C_{Mn(II)}] = 2.0 \times 10^{-4} M$

The increase of ionic strength of the solution decreases the pK value, but after reaching the $I=0.1$ value, it becomes a constant. It could be explained by a partial neutralization of charge by sodium ions in the binding centers of Mn(II) with albumin [4].

The investigation data on stability of albumin-bilirubin and albumin-Mn(II)-bilirubin complexes depending on pH of solution are shown in (Fig.2).

The measurements carried out by the ESR method did not show the presence of Mn (II) ions in blood what is possibly related with their small concentration.

Therefore it was decided to study the gallstones by the ESR method, as natural blood filter where it is possible the accumulation of compounds and metal ions complexes insoluble in bile.

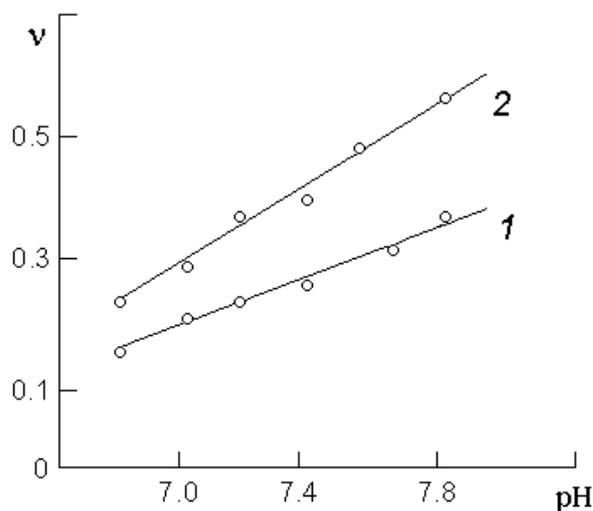


Fig. 2. Plots of v vs pH complexes: 1- albumin-bilirubin; 2 albumin-Mn(II)- bilirubin

$$1. \text{ The complex of albumin-bilirubin } v = \frac{[B]}{[P]} B$$

$$2. \text{ The complex of albumin-Mn(II)- bilirubin } v = \frac{[B + Mn(II)]}{[P]} B$$

$[Br]_B$ -Concentration of Br bound to protein.

$[B + Mn(II)]$ - Concentration of $[B + Mn(II)]$ bound to protein.

$[P]$ - Total HSA concentration- $3.6 \times 10^{-5} M$.

$[B]$ - Total concentration of bilirubin - $1.8 \times 10^{-5} M$.

$[Mn(II)]$ - Total concentration of Mn(II) - $1.8 \times 10^{-5} M$

Measurements of ESR spectra of brown pigment stones showed the presence of a high concentration of manganese ion complexes (Fig.3 b) in them, although in cholesterol and black pigment stones they were not observed (Fig.3 a, c).

During last years it has been carried out the intensive investigations of gallstones etiology but up to present time the chemical nature of the crystallization centers is not known, as well as the role of paramagnetic metal ions in their formation [1,2,8,11,18].

Investigations carried out by Liu X.-T. and Hu I. [9] showed that in the creation of gallstones the free radical polymerization of bilirubin and formation of complexes

with metal ions should be participate. On the participation of free bilirubin radicals in formation of gallstones points out also Blazovich [3]. The formation of polymeric network of bilirubin salts in gallstones was observed still in works Okubo et al [14].

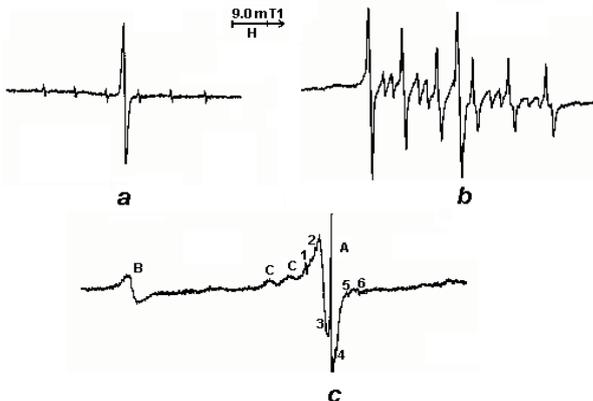


Fig. 3. The spectrum ESR of gallstones: a) Cholesterolic stones: the singlet with $g=2.003$ corresponds to free a radical of bilirubin. Six HF components corresponds to Mn (II) ions of standard; b) Brown pigment stones: HFS consisting of 6-components with splitting $\Delta H = 8.7$ mT corresponds to Mn(II) ions. The central intensive line with $g=2.003$ corresponds to free radical of bilirubin; c) Black pigment stones: a wide line with $g_{\parallel} = 2.37$, $g_{\perp} = 2.05$ and HFS $A_{\parallel} \approx 18.6$ mT corresponds to Cu(II) complexes with organic compounds. Numbers indicate the components HFS of standard Mn(II) in MgO. The central intensive line with $g = 2.003$ corresponds to free radical of bilirubin

As it was shown by ESR method, a singlet with parameters $g=2.003$ and $H=1.0$ mT is observed in all investigated gallstones. This ESR signal is attributed to a free radical of the indirect bilirubin. Bilirubin is a photosensitizer. Under irradiation by visible light it takes place the photoisomerization and photooxidation of bilirubin [5,6,10,13,15,17,20]. As it was shown in work [4] at irradiation of its powder by blue ($\lambda_m = 450$ nm) or green ($\lambda_m = 500$ nm) light, it appears the singlet ESR signal with parameters $g=2.003$ and $\Delta H=1.0$ mT (Fig.4).

The ESR signal with the same parameters appears in the bilirubin chloroform solution at aforementioned light irradiation. In (Fig.5) it is presented a curve of accumulation of the ESR signal of free bilirubin radical at influence of light.

The ESR spectrum of brown pigment stones consists of six intensive components with splitting between them $\Delta H=8,7$ mT and a singlet with $g=2.003$ and $\Delta H=1.0$ mT (Fig.3) characteristic for a free stable bilirubin radical. The ESR spectrum of black pigment stones besides a singlet from free bilirubin radical, consists of also from a wide structured signal with $g_{\perp}=2.05$, $g_{\parallel}=2.37$ and $A_{\parallel}=18.6$ mT, and also an asymmetric singlet with $g=4.19$ (Fig. 4).

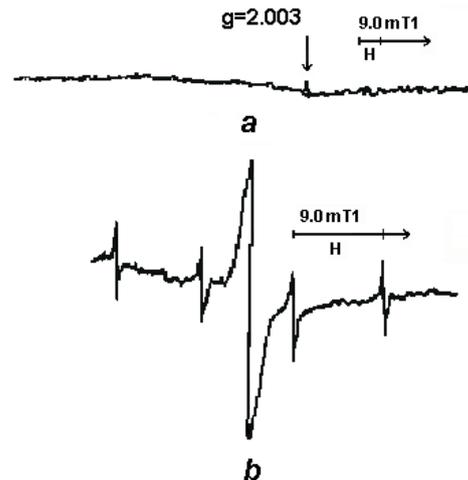


Fig. 4. Spectrum ESP of pure bilirubin powder: a) before irradiation; b) after irradiation with blue light. The central intensive singlet belongs to a free radical of bilirubin, two HP components (2 and 3) belong to Mn (II) ion of standard

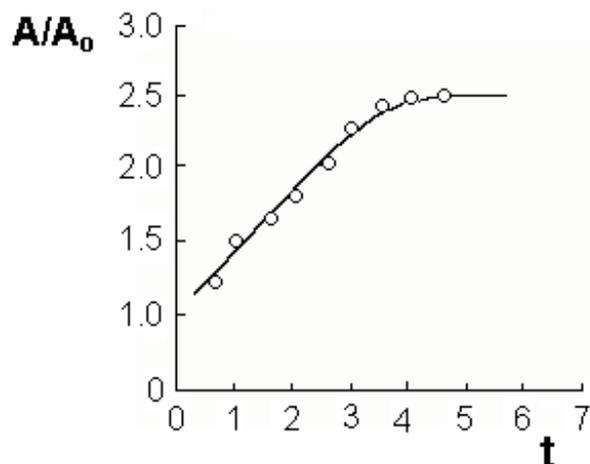


Fig. 5. The change of intensity of ESR signal of bilirubin powder irradiated by blue light. A/A_0 the ratio of intensity of ESR signal of bilirubin free radical to intensity of HFS of the third component Mn (II) ions of standard

Materials and methods. Crystal serum albumin of “Sera” firm was used without its further purification. Bilirubin of “Alfa Aesar” firm was purified on chromatographic column (L100/400 “Chemapol” Praque) [4]. The purity of preparate from free radical products of oxidation was checked by help of ESR method. In experiments it was used chromatically pure NaCl, MnCl, Tris (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), pure for analysis from “Reanal” Hungary firm. The thin layer of bilirubin powder (30mg) was irradiated by blue and green lamps “Osram” L18/67 and L18/66 (Germany) from distance 0.5 m what prevented sample’s heating. The temperature of sample was monitored by mercury thermometer with 0.1°C accuracy. It was carried out also the irradiation of chloroform solution of bilirubin. The irradiated solution was evaporated

and bilirubin powder remained after the evaporation was scraped from quartz cuvette and placed in quartz tube for ESR spectrum measurements. The ESR spectra were taken by the 3-cm ESR-V spectrometer with high frequency magnetic field modulation. As an ESR standard it was used Mn(II) in MgO. Gallstones were cut down and placed in quartz tube in 30mg amount for ESR spectra measurements. The concentration of Mn(II) ion in the solution was defined by the calibrating curve.

Results and their discussion. Accordingly the results of ESR spectra measurements the gallstones could be divided by their paramagnetic composition on cholesterol, brown pigment and black pigment stones. Cholesterol stones don't contain paramagnetic impurities and the ESR spectrum reveals only the presence of free bilirubin radical. In brown pigment stones besides this signal it is observed a complicated ESR signal consisted of six intensive components which we attribute to the hyperfine(HF) Mn(II) ions structure. As per weaker components with 2.2 mT splitting we suppose that they also belong to Mn(II) ions but only in

other complexes and the actual spectrum is the superposition of spectra from different Mn(II) ion complexes. The ESR spectrum of black pigment stones is the superposition of Fe(III) ion spectra with parameter $g=4.19$ and the ESR spectrum characteristic for bioorganic complexes of Cu(II) with $g_{\perp}=2.05$, $g_{\parallel}=2.37$ and $A_{\parallel}=18.6\text{mT}$ (Fig.4). At the same time the ESR spectra of complexes of the same paramagnetic ions with different compounds have different hyperfine splitting and g -tensor. The samples were heated till the certain temperature in the (150°C, 250°C, 350°C, 500°C and 750°C) areas and ESR spectra were recorded after their cooling (Fig. 6). The received results showed that Mn(II) participated in the formation complexes in the brown pigment stones and the Cu(II) and Fe(III) ions in the black pigment stones [4]. At heating of the cholesterol stones up to 500°C the ESR spectrum is disappeared. It should be noted that the ESR spectrum of brown pigment stones is absolutely identical with the ESR spectrum of chalk. At heating up to 750°C the spectrum undergoes the same changes as one in pigment stones (Fig. 6).

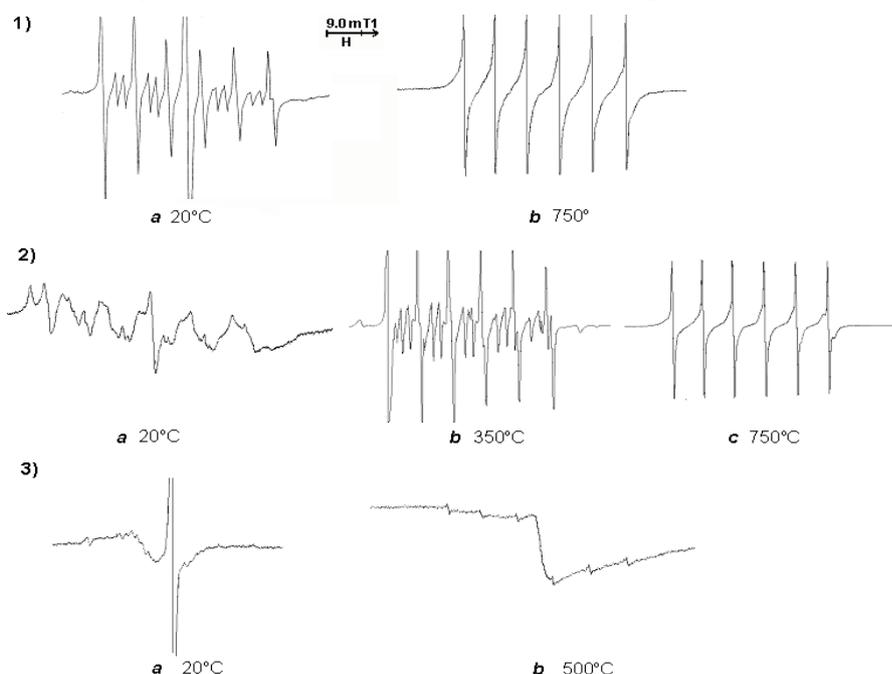


Fig. 6. The ESR spectra of brown and black pigment stones at different temperature: 1) brown pigment stones: a - 20°C, b - 500°C; 2) brown pigment stones: a - 20°C, b - 350°C, c - 750°C; 3) brown pigment stones: a - 20°C, b - 500°C

Pavel and his colleagues [16] investigated the risk of gallstones formation for the sun lovers with different types of skin. It was shown, that people with a sensitive skin (less developed pigmentary system) are exposed to a more risk of gallstones formation. The pigmentary system protects the skin from direct influence of light, but if bilirubin circulating in blood is influenced by light, the photooxidation and accumulation of the bilirubin free radicals can facilitate the formation of gallstones.

The EPR signal of stable bilirubin radical was observed

by us in all types of gallstones. Even in the case when gallstones are pure cholesterol stones, in their centers it is observed a brown color point and the spectrum shows a weak EPR signal of free bilirubin radical. For this reason we suppose that the crystallization center of all type gallstones is the polymeric network of free bilirubin radical in complex with bivalent metal ions and organic compounds. However different paramagnetic content of gallstones itself is defined by the different food content of patients, specific ecology of patients environment and different illnesses experienced by patients.

REFERENCES

1. Abei M, Tanaka N. Prevention of black pigment gallstone formation after cardiac surgery by ursodeoxy-cholic acid. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1113-1115.
2. Basili G, Lorenzetti L, Gelona G, Biondi C, Venturini G. Gallstone ileus in patients with Grohn's disease: report of a clinical observation. *Surg. Endosc* 2006; 20: 703-704
3. Blazovics A. Gallstone disease: free radical reactions and the ambivalent role of bilirubin in the pathomechanisms of gallstone formation. *Orvosi Hetilap* 2007; 148: 589-596.
4. Chikvaidze E, Kirikashvili I, Gogoladze T, Chikvaidze L. Free radical products of bilirubin photooxidation. *Bulletin of the Georgian Acad. of Sciences* 2002; 166: 327-330.
5. Christensen T, Roll EB, Iaworska A, Kinn G. Bilirubin and light induced cell death in murine lymphoma cell line. *J Photochem. photobiol. B: biol.* 2000; 58: 170-174.
6. Christensen T. Cytotoxicity of bilirubin photoproducts *Photochem. Photobiophys* 1986; 10: 253.
7. De Lamirande E, Plaa GL. Role of manganese, bilirubin, Sul-fobromophtalein manganese-bilirubin Cholestasis in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978; 158: 283-286.
8. Hoogerwerf WA, Solowey RD. Gallstones. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; 15: 442-447.
9. Liu XT, Hu I. Relationship between bilirubin free radical and formation of pigment gallstone. *World J Gastroenterology* 2002; 8: 413-417
10. Lightner DA, Linnane WP, Alfors CE. Bilirubin photooxidation products in the urine of jaundiced neonates receiving phototherapy. *Pediatr RES* 1984;18: 696-700.
11. Malet P.V., Takabayashi A, Trotman BW, Solowey RD, Weston RD. Black and brown pigment gallstones differ in microstructure and microcomposition. *Hepatology* 1984; 4: 227-234.
12. Marx G. Albumin and bilirubin – a conceptual analysis of binding-sites and structures. *Reviews in Biochemical Toxicology* 1984; 6: 65-95.
13. McDonagh AF, Lightner DA. Like a shrivelled blood orange- bilirubin, jaundice, and phototherapy. *Pediatrics* 1985; 75: 443-455.
14. Ohkubo H, Ostrow JD, Carr SH, Rege RV. Polymer networks in pigment and cholesterol gallstones assessed by equilibrium swelling and infrared spectroscopy. *Gastroenterology* 1984; 87: 805.
15. Onishi S, Itoh S, Isobe K. Wavelength-dependence of the relative rate constants for the main geometric and structural photoisomerization of bilirubin IX alpha bound to human serum albumin. Demonstration of green light at 510 nm as the most effective wavelength in photochemical changes from (ZZ)-bilirubin IX alpha to (EZ)-cyclobilirubin IX alpha via (EZ). *Biochem J.* 1986; 236(1): 23-29.
16. Pavel S, Thijs CT, Potocky V, Knipschild P G. Fair and still a sun lover; risk of gallstone formation. *J Epidemiol and Commun Health* 1992; 46: 425-427.
17. Rosenstein B S, Ducore J M, Cummings J M. The mechanism of bilirubin-photosensitizes DNA strand breakage in human cells exposed to phototherapy light. *Mutat Res* 1983; 112: 397-406.
18. Shiesh S-C, Chen C-Y, Lin X-Z, Liu Z-A, Tsao H-C. Melatonin prevents pigment gallstone formation induced by bile duct ligation in guinea pigs. *Hepatology* 2000; 32: 455-460
19. Sternlieb I. Pathobiology of metals in Arias I, Popper H, Schachter D and Shafritz DA (Eds) *The liver: Biology and pathobiology*, Raven Press, New York. 1982; 385-392.
20. Stocker R, Yamamoto Y, Mc Donagh A, Gclaser AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235: 1043-1046.
21. Versieck I, Barbler F, Speecke A, Hoste I. Mn, Cu and Zn concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis and posthepatitic cirrhosis. *Chin Cham* 1974; 20: 1141-1144.

SUMMARY

TERNARY COMPLEXES OF ALBUMIN-MN (II)-BILIRUBIN AND ELECTRON SPIN RESONANCE STUDIES OF GALLSTONES

Chikvaidze¹ E., Tabutsadze² T., Gogoladze² T., Datuashvili² G., Iremashvili² B.

¹Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

The stability of albumin-bilirubin complex was investigated depending on pH of solution. It was shown that the stability of complex increases in presence of Mn (II) ions. It was also investigated the paramagnetic composition of gallstones by the Electron Spin Resonance (ESR) method. It was found that all investigated gallstones contain a free bilirubin radical-the stable product of its radical oxidation. Accordingly the paramagnetic composition gallstones could be divided on three main types: cholesterol, brown pigment and black pigment stones. ESR spectra of cholesterol stones is singlet with $g=2.003$ and $\Delta H=1.0$ mT. At the same time the brown gallstones, besides aforementioned signal contain the ESR spectrum which is characteristic for Mn(II) ion complexes with inorganic compounds and, finally, in the black pigment stones it was found out Fe(III) and Cu(II) complexes with organic compounds and a singlet of bilirubin free radical. It is supposed that crystallization centers of gallstones could be the polymer network of bilirubin radical polymerization in complex with different metal ions.

Key words: albumin-Mn (II)-bilirubin complexes; gallstones; Electron Spin Resonance; bilirubin free radical.

РЕЗЮМЕ

ТРОИЧНЫЕ КОМПЛЕКСЫ АЛЬБУМИН-МН (II)-БИЛИРУБИН И ЭЛЕКТРОННО-ПАРАМАГНИТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ

Чикваидзе¹ Э.Г., Табуцадзе² Т.У., Гоголадзе² Т.В., Датуашвили² Г.А., Иремашвили² Б.В.

¹Тбилисский государственный университет им. Ив.Джавахишвили; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Стабильность комплекса альбумин-билирубина была исследована в зависимости от pH жидкости. Показано, что стабильность комплекса увеличивается в присут-

ствии Mn (II) ионов. Был также исследован парамагнитный состав желчных камней методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР). Оказалось, что все исследованные желчные камни содержат свободный радикал билирубина – устойчивый продукт окисления его радикала. С учетом парамагнитного состава можно выделить три главных вида желчных камней, содержащие: холестерин, коричневые и черные пигменты. ЭПР спектры холестериновых камней имеют параметры $g=2.003$ и $\Delta H=1.0$ мТ. В то же самое время

коричневые желчные камни имеют ЭПР спектр, который является характерным для комплексов Mn(II) иона с неорганическими составами и, наконец, в камнях, содержащих черные пигменты, обнаружены комплексы Fe (III) и Cu(II) ионов с органическими составами и окутаны свободным радикалом билирубина. Предполагается, что центрами кристаллизации желчных камней могла быть сеть полимеризации радикала билирубина в комплексе с различными металлическими ионами.

BIOLOGICAL OSTEOSYNTHESIS AS THE TREATMENT MODE FOR MULTIFRAGMENTAL EXTRA-ARTICULAR FRACTURES OF LOWER LIMB LONG BONES

Sakhvadze Sh.

Acad. N. Kipshidze Central University Clinic

Elaboration of contemporary stable-functional osteosynthesis principles by AO ASIF group [6] actually determined the subsequent development strategy for the mentioned field worldwide, and played the central role in further permanent improvement of the methods as well as facilities of the osteosynthesis. The principle of AO stable-functional osteosynthesis relied upon the following basic postulates: a) Direct (open) reduction of damaged bone fragments; b) Exact reposition of the fragments; c) Interfragmental compression; d) Stable-rigid fixation. Maintaining these principles still appears to be the most essential warrant for successful operational treatment of simple and uncomplicated wedge diaphyseal fractures of long tubular bones (involving 2A and 2B1-B2 types, by AO classification), and all types of articular fractures, generally. But as practical experience revealed, the implementation of above mentioned, in the setting of multifragmental extra-articular fractures (involving 1A3, 3A3, 2B3 and 2C types) is related to significant technical hindrances and to the problem regarding fracture consolidation, which, above all, results from the interrupted vascularization of intermediate fragments [3,11,13]. The fact is, the multifragmental, especially complex fractures (type C) of long bones generally result from the powerful traumatic agent influence, and is characterized by rough displacement of intermediate fragments and grave primary derangement in vascularization. At the time of osteosynthesis, the complete reduction and reposition of these fragments without their deperiostation, i.e. additional damage to vascularization, is practically unfeasible. Hence, in these cases, complete fracture consolidation becomes quite challenging, provided that the immediate contact area between major fragment surfaces is very small or totally absent, and the lysing

events often occur in devascularized intermediate fragments; All these events eventually lead to diminished bone tissue regeneration, and regardless of preformed interfragmental fixation and compression, hypoplastic false articulation often ensues. The above mentioned laid the background for gradual changes in AO concept with regard to the operational management of multifragmental extra-articular fractures of long bones. On the one hand, the internal fixation implants were created, providing the stable fixation with maximal reservation of vascularization, these included: LC-DCP- Limited Contact Dynamic Compression Plate; PC-Fix- Point Contact Fixator [8,9]. On the other hand, the concept of biological osteosynthesis was worked out [2,4,5,12], theoretical verification for which served the experimental study conducted by F. Baumgaertel on animals in 1992. He demonstrated that in the setting of multifragmental diaphyseal fractures of tubular bones, application of indirect (closed) reduction technique and non-rigid, “bridge-like” fixation without intervening on fractured area leads to more rapid, physiological and uncomplicated consolidation process, compared with that using direct (open) reduction technique, with complete reposition of intermediate fragments and interfragmental compression [1].

Concept of biological osteosynthesis relies upon the following principles: a) Indirect (closed) fracture reduction with complete restoration of limb length and axis in every planes; b) Not rigid, but “bridge-like” fixation of the fractured bone with the implant, solely at the level of major (non-damaged) fragments, without intervening on fracture area; c) Exclusion of both the complete (open) reposition and the interfragmental fixation-compression of intermediate fragments.

The study objective implied the consideration and analysis of the results of biological osteosynthesis, performed on multifragmental extra-articular fractures of lower limb long tubular bones, also to determine the indications and advantages of different methods of biological osteosynthesis.

Material and methods. 117 patients with 153 multifragmental extra-articular fractures of lower limb long bones (including: femoral fractures – 66, and tibial fractures – 87 cases, respectively) were treated in the Department of Traumatology and Orthopedics of the Central University Clinic, in the period of 2000-2008. The patients involved 71 males and 46 females. Treatment was performed according to the principles of biological osteosynthesis. The average age of the patients corresponded to 47.5 years.

Extrafocal osteosynthesis using external fixator was applied in 75 cases, and internal fixation with different type plates – in 78 cases.

In case of using external fixator, we applied the unilateral (25 cases), or asymmetric bilateral fixation (50 cases) in two planes, positioned towards one another with 70° – 120° degrees, using two independent, unlinked external fixator (ventral+lateral – on femoral and ventro-medial+lateral – on tibial bones, respectively).

In case of internal fixation of the fractured bone, DCP, LC-DCP, LCP, 95° and 130° angular plates, condilar plates and DHS implants were used, considering the localization and type of the fracture, also the structural state of the bone tissue.

In the aim of reducing the invasiveness of surgical intervention, in case of complete subtrochanteric fractures we used the specific technique of biological osteosynthesis elaborated by us [10], involving 3 steps: 1) On orthopedic extension table, under roentgenoscopy control, restoration of damaged limb length and true axis is accomplished, using the closed technique; 2) A minimal length incision is done directly in intertrochanteric area, from where the artificial shaft for DHS screw or neck of angular plate is created. After testing and approval of correct shaft course in antero-posterior, as well as in axial planes, we pass to third, ultimate step of the operation: 3) the incision is extended distally until reaching the respective length, and under maximally limited exposure of lateral cortical surface, without intervening on fracture area, i.e. with minimal invasion, the rapid montage and fixation of the plate onto the bone is performed, engaging only major, non-damaged fragments.

Investigation of treatment outcomes was implemented in standard terms, using the clinical and roentgenologic methods (after 6, 12, 16, 24 weeks and 1 year past the operation). CT research method in the aim of studying the fracture consolidation process was used in 15 cases.

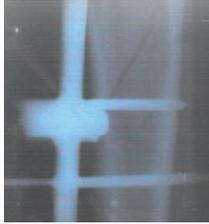
Results and their discussion. External fixation of multifragmental fractures of lower limb long bones with external fixator is an evident example of realized biological osteosynthesis principle. Although external fixator is generally considered as a primary stabilization method for fractures, which later on (after wound healing in case of compound fracture or stabilizing the general state of polytraumatic patient) must be substituted by internal fixation, we still could reach the complete fracture consolidation with external fixator in 69 cases (composing 92% of all).

The close observation showed that the asymmetric bilateral fixation technique (Figure 1) provides much more firm stabilization of the fracture, compared with the unilateral method, and if needed, makes the indirect (closed) correction of limb residual deformation feasible in postoperative period, representing itself the inevitable provision for ultimate and complete treatment using external fixator. In case of performed asymmetric bilateral fixation, the patient was allowed to lean fully on the limb after 6 weeks of the operation – in case of tibial fractures, and after 8 weeks of the operation – in case of femoral fractures. Regain of full movement range in case of tibial fractures was achieved after 2-4 weeks past the operation. Movement resuming in genu joint was relatively complicated in case of performed femoral bone osteosynthesis, as the distal Schanz screw inserted ventrally in the femoral bone, was causing some problems (pain) via the affect on tendon of *m. rectus femoris*. This problem was resolved by the following measures: a) after the montage of external fixator at the operation, the limb in genu joint would be immediately flexed maximally, which provided the creation of the shaft in tendon of *m. rectus femoris*, and after 3-5 days of the operation, the passive workout of the movements would be initiated; b) When the primary callus was developed, after 8-10 weeks past the operation, the ventrally attached external fixator would be removed. In most cases of femoral bone osteosynthesis, the complete restoration of movement range in joints was achieved in 6-8 weeks period after the operation.



Fig. 1. Asymmetric-bilateral fixation of multifragmental fracture of tibial bone with fixator externa, after preliminary indirect (closed) reduction on surgical extension table

The CT study revealed that in already 6 weeks after the operation, endosteal-periosteal bridges develop between the intermediate, as well as among intermediate and major fragments, which become more thickened and build the unitary framework of the callus by the 12th week

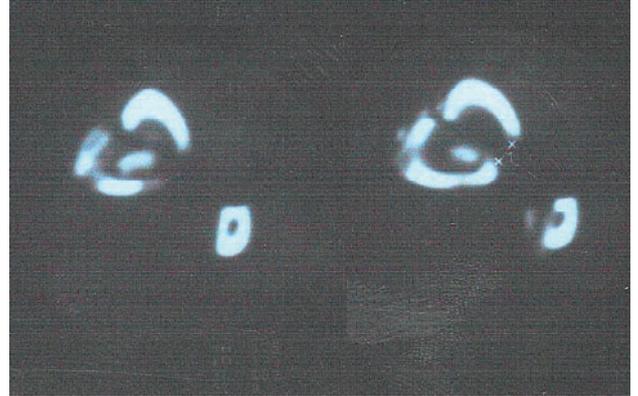


a



b

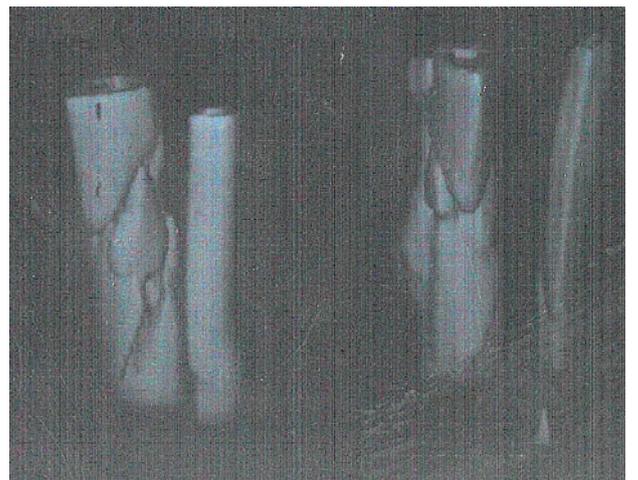
(Figure 2). Under the conditions of further mineralization, in 16-20 weeks period, the firmness of endosteal-periosteal callus attain the level which allows the complete removal of external fixator and full load on the limb without any supplementary support.



a



b



b

Fig. 2. The course of fracture consolidation in the setting of biological osteosynthesis, development of endosteal-periosteal bridges (X-ray film and CT scan): a) After 6 weeks past the operation; b) After 12 weeks past the operation

The average period of consolidation for femoral fractures corresponded to 5.1 months, and for tibial fractures – 4.5 months, respectively. The consolidation period was minimal in case of simple, type B3 fractures, when the closed osteosynthesis

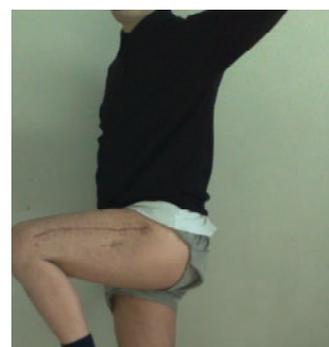
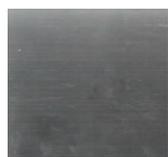
was performed (3.5 – 4 months), and maximal - in case of compound, especially gunshot, C3 type fractures (6.5 – 8 months), i.e. in cases when severe primary interruption in small intermediate fragment vascularization was manifested.



a

a

a



b

c

c

Figure 3. Patient M., aged 25, male with type 32C3 fracture. a) X-ray film made preoperatively; b) X-ray film made postoperatively: the biological osteosynthesis using LCP was performed; c) X-ray film and functional outcome after 5 months of the operation

The secondary osteosynthesis with plates was required in 6 cases. In 3 of these, repeated osteosynthesis was required due to anatomically and functionally unfavourable, residual deformation of bone axis, or the indolent course of fracture consolidation process. Every cases involved the “bridge-like” fixation with plates, in combination with rough decortication and spongiosal transplantation on fractured area. In 2 cases, regardless of normal course of consolidation process, the repeated (secondary) osteosynthesis was performed on the basis of patient request, as external fixator posed a significant psychological discomfort for them. In 1 case involving diaphysial fracture of femoral bone, a refracture developed after 1 month of external fixator removal,

which required the osteosynthesis with DC plate. In every cases complete fracture consolidation was achieved.

The complete fracture consolidation was achieved in 74 cases of all plate osteosyntheses (94.9%) (Figure 3). The mean healing period for shin bones comprised 4.2 months, and for femoral bone – 4.8 months, respectively.

Provided the indirect reduction, stable “bridge-like” fixation and preserved vascularization of intermediate fragments, the healing process proceeded with maximally physiological course, without lysing small fragments, and with development of firm endosteal-periosteal callus.

Our observations showed that the biological osteosynthesis technique elaborated by us, which is applied for multifragmental subtrochanteric fractures, significantly reduces the invasiveness level of surgical intervention (blood loss is reduced with 1/3 and more, compared to other techniques), which fact is of especial importance in treatment of grave polytraumatic patients, when the use of external fixator is technically impossible due to shortness of undamaged proximal fragment, and intramedullar nailing is unfavourable due to the same cause, plus the additional high risk of thromboembolic complication [7,12].

Complicated fracture consolidation was observed in 4 cases (5.1%), after femoral bone osteosynthesis (type 32C3 fracture). In 2 cases the plate became detached, and in 2 other cases the plate was cracked. The cause for these complications was the patient disregard to postoperative treatment regimen (as it was clarified later, the patients had imposed the full load on the operated limb without any supplementary support after 1 month of the operation). In every of these cases, the complete fracture consolidation was achieved via repeated osteosynthesis, decortication and spongiosal transplantation.

Overall, the residual limb shortness in 1-1.5 cm range and average external rotation after both types of osteosynthesis (including external and internal, respectively) were observed in 15 patients (9.8%). The mentioned complications did not result in serious disfunction of the limb and therefore, did not require further correction.

Biological osteosynthesis appears to be an effective choice of operational treatment applicable for multifragmental extra-articular fractures of lower limb long tubular bones. It provides the minimized invasiveness of surgical intervention, maximally physiological course of fracture consolidation and reduced intra- and postoperative complications.

REFERENCES

1. Baumgaertel F, Buhl M, Rahn B.A. Fracture healing in biological plate osteosynthesis. *Injuri* 1998;29, (Suppl.3):3-6.
2. Brunner Ch F, Weber GB. *Besondere Osteosynthesetechniken*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1981.
3. Gautier E, Rahn BA, Perren SM. Vascular Remodelling. *Injury* 1995, 26, (Suppl.2):11-19.
4. Heitemeyer U, Hierholzer G. Die uberbrückende Osteosynthese bei geschlossenen Stuckfrakturen des Femurschaftes. *Akt. Traumatol.* 1985;15:205-209.
5. Mast J, Jakob R, Ganz R. *Planning and reduction technique in fracture surgery*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1989.
6. Muller ME, Allgoewer M, Willenegger H. *Technique of Internal Fixation of Fractures*. Springer: Heidelberg, 1965.
7. Pape HC, Regel G, Dwenger A, Sturm JA, Tscherne H. Influence of thoracic trauma and primary femoral intramedullary nailing on the incidence of ARDS in multiple trauma patients. *Injuri* 1993;24,(Suppl.3):82-103.
8. Perren SM, Klaue K, Pohler O, Predieri M, Steinemann S,

Gautier E. The limited contact dynamic compression plate (LC-DCP). *Arch.Orthop.Trauma Surg.* 1990;109:304-310.

9. Perren SM, Buchanan JS. Basic concepts relevant to the design and development of the Point Contact Fixator (PC-Fix). *Injury* 1995;26,(Suppl.2): 1-4.

10. Sakhvadze Sh, Elizbarashvili N, Sirbiladze K, Kakhnidze V, Buchukuri P. Biological Osteosynthesis in Treatment of Complex Subtrochanteric Fractures in Polytraumatic Patients. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2008;1: 57.

11. Siebenbrock KA, Muller U, Ganz R. Indirect reduction with a condylar blade plate for osteosynthesis of subtrochanteric femoral fractures. *Injuri* 1998;29,(Suppl.3):7-15.

12. Sturmer KM. Die elastische Plattenosteosynthese, ihre Biomechanik, Indikation und Technik im Vergleich zur rigiden Osteosynthese. *Unfallchirurg* 1996;99:816-829.

13. Sturmer KM. Möglichkeiten und Grenzen gering invasiver Plattenosteosynthesen am Femur. *Trauma Berufskrakh.* 2000;2,(Suppl 1):8-12.

SUMMARY

BIOLOGICAL OSTEOSYNTHESIS AS THE TREATMENT MODE FOR MULTIFRAGMENTAL EXTRA-ARTICULAR FRACTURES OF LOWER LIMB LONG BONES

Sakhvadze Sh.

Acad. N. Kipshidze Central University Clinic

The concept of stable-rigid osteosynthesis developed by AO ASIF was subjected to basic changes recently, with regard to the treatment strategy of multifragmental extra-articular fractures. The principle of biological osteosynthesis was worked out, which, in contrast to AO original concept, implies the indirect (closed) reduction and "bridge-like" (elastic) fixation, without intervening on fracture area, and additionally, with maximally preserved vascularization of intermediate fragments.

The study objective implied the consideration and analysis of the results of biological osteosynthesis, performed on multifragmental extra-articular fractures of lower limb long tubular bones, also to determine the indications and advantages of different methods of biological osteosynthesis.

117 patients with 153 fractures of lower limb long bones were treated by the method of biological osteosynthesis in the Department of Traumatology and Orthopedics of the Central University Clinic, in the period of 2000-2008. In 75 cases, osteosynthesis was accomplished through an external fixator, and in remaining 78 cases – by different kinds of plates. In 143 cases (93.5%), the complete fracture consolidation was achieved, requiring the average dates of 4.4 months for tibial and 4.9 months for femoral fractures, respectively. The secondary, i.e. repeated osteosynthesis with plate was required in 10 cases (6.5%).

In case of biological osteosynthesis, the consolidation process gains the maximally physiological course, without lysing the intermediate fragments, and with development of endosteal-periosteal callus having the rigid framework. The biological osteosynthesis provides the minimized invasiveness of surgical intervention.

Key words: lower limb long bones, multifragmental extra-articular fracture, biological osteosynthesis, fracture consolidation, external fixator.

РЕЗЮМЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПРИ МНОГОФРАГМЕНТНЫХ ВНЕСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Сахვაдзе Ш.В.

Центральная университетская клиника им. акад. Н. Кипшидзе, Тбилиси, Грузия

Концепция стабильно-ригидного остеосинтеза разработанная группой Международной ассоциации остеосинтеза по изучению методов внутренней фиксации (АО/ASIF), на сегодняшний день претерпела значительные изменения в лечении многофрагментных (оскольчатых) внесуставных переломов длинных костей. Предложен принцип биологического остеосинтеза, который, в отличие от первоначальной

концепции АО, подразумевал непрямую (закрытую) репозицию и “мостообразную” (эластичную) фиксацию без вмешательства в область перелома, с максимальным сохранением васкуляризации мелких (промежуточных) фрагментов.

Целью исследования явились анализ результатов биологического остеосинтеза, выполненного на многофрагментных внесуставных переломах длинных трубчатых костей нижних конечностей и определение показаний и преимуществ различных методов биологического остеосинтеза.

В департаменте травматологии и ортопедии Центральной университетской клиники за 2000-2008 гг. методами биологического остеосинтеза лечили 117 больных с 153-мя многофрагментными переломами длинных трубчатых костей нижней конечности. В 75-и случаях был применён метод внеочагового остеосинтеза стержневыми аппаратами, в 78-и - внутренний остеосинтез различными пластинами. В 143-х (93,5%) случаях была достигнута полная консолидация перелома в сроки 4,4 месяца (голень) и 4,9 месяца (бедро). Вторичный, или повторный остеосинтез пластинами был проведён в 10-и (6,5%) случаях. Делается вывод, что в условиях биологического остеосинтеза процесс консолидации проходит максимально физиологично, без лизиса промежуточных фрагментов с образованием мощной каркасной эндостально-периостальной мозоли. Биологический остеосинтез даёт возможность снизить инвазивность оперативного вмешательства.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННОЙ РАДИАЦИИ, ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ И НИТРОГЛИЦЕРИНА НА ПРЕКУРСОРНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Хеладзе З.С., Хеладзе Зв.З., Шониа Р.Н., Джаиани С.В., Цуцкиридзе Б.Н.

Институт критической медицины, Тбилиси, Грузия

Критические состояния формируют как развившиеся на ограниченном участке дистрофические и некротические повреждения ряда органов, так и их распространенные и необратимые изменения.

Несмотря на то, что на современном этапе основные усилия медиков в лечении критических больных направлены на лимитирование имеющихся в тканевых структурах анатомо-функциональных повреждений различной степени, прогресс в отношении ликвида-

ции декомпенсированных витальных функций и последующего полного восстановления деятельности неповрежденных некротическим процессом клеток все еще не достигнут.

Целенаправленных исследований по разрешению данной проблемы по сей день не проведено. Более того, несмотря на широкую дискуссионность вопросов, касающихся механизмов компенсации и репарации патологических повреждений, леченых аксиальных

клеток после трансплантации, вопросы коммутирования прогениторов при критических состояниях по настоящее время не рассматриваются [2].

Целью исследования явилась активация процесса дифференциации прекурсорных клеток методами плазменной радиации, электрической стимуляции и препаратами нитроглицерина при критических состояниях.

Материал и методы. Основную группу составили 23 (100%) критических больных: 9 (39,1%) женского и 14 (60,9%) мужского пола; их них 8 (34,8%) и 6 (26,1%) были молодого и зрелого возраста и 9 (39,1%) - пожилого. В 5-и (21,7%) случаях критическое состояние было связано с ишемическим, а в 4-х (17,4%) – геморрагическим инсультом; в 3-х (13%) - фигурировала политравма, включая 2-х (8,7%) пациентов с тяжелым черепно-мозговым повреждением. По поводу острого сепсиса, бронхиальной астмы, острой лекарственной интоксикации и острой печеночной недостаточности лечились по 2-ое (8,7%) больных - всего 8 (34,8%) пациентов.

В качестве сопутствующих осложнений у 3-х (13%), 2-х (8,7%) и 1-го (4,3%) пациентов, соответственно, наблюдался травматический, гиповолемический и экзотоксический шок; у 2-х (8,7%) диагностирован респираторный дистресс синдром взрослых; острая ulcerация желудочно-кишечного тракта выявлена в 2-х (8,7%) случаях. У 13-и (56,6%) больных с различными степенями отека мозга, подтвержденным в стационаре методом компьютерной томографии, отмечалась клиническая картина острой сердечно-сосудистой недостаточности, верифицированная инструментальными методами диагностики. Осложнения в виде инфекционного процесса были зарегистрированы у 12-и (52,2%) больных, у которых был установлен острый трахеобронхит, позднее у 7-и (30,4%) пациентов трансформированный в бронхопневмонию и острый сепсис респираторной этиологии. Острый бактериальный цистит установлен в 2-х (8,7%) случаях. Церебральная кома в 3-5 баллов по шкале Глазго выявлена у 8-и (34,7%) больных, 6-8 баллов – у 9-и (34,7%), 9-12 баллов - у 7-и (30,4%) больных. При тестировании больных по «Apache-2» 6 (26,1%) пациентов имели 10-20 очков, 10 (43,5%) - 21-30 очков, 7 (30,4%) – более 31-го.

Всем пациентам было проведено лечение согласно «Государственному стандарту лечения критических больных» [1], который включал искусственную вентиляцию легких (установка P/B-7200, USA), антишоковую терапию, обеспечение электролитами и жидкостью, парэнтеральное и энтеральное питание, антибактериальную и антиоксидантную терапию, коррекцию кислотно-щелочного баланса, седацию,

анальгезию и т.д. «Государственный стандарт лечения критических больных» в основной группе нами был дополнен методами накожной плазменной радиации, наружной электростимуляции и внутривенной инфузии нитроглицерина [1-3].

В контрольную группу были включены 27 (100%) критических больных с идентичной номенклатурой критических состояний, которым проводилось лечение традиционными методами в соответствии с вышеуказанным стандартом [1].

При поступлении в стационар рутинными клиническими, лабораторными и инструментальными методами диагностики у всех пациентов была выявлена острая дыхательная недостаточность, в связи с чем в течение первого часа госпитализации они были обеспечены искусственной вентиляцией легких. Проводился сравнительный анализ количественного и качественного состава клеток костного мозга и периферической крови на 1-3-ий, 6-7-ой и 14-15-ый дни, мониторинг кислотно-щелочного баланса. Количество аксиальных и иммунокомпетентных клеток определялось согласно действующим международным стандартам [2].

Материал обработан методом вариационной статистики в программе Excel 2007.

Результаты и их обсуждение. Количество койко-дней, отпущенных на ликвидацию критического состояния, в основной группе, в среднем, составило $8,2 \pm 2,2$, частота летальности - 30,44% (7 пациентов), а выживаемости - 69,56% (16 пациентов). Тяжелая инвалидность от общего числа больных составила 21,7% (5 пациентов), однако, среди выживших больных наблюдалась сравнительно низкая степень инвалидности, позволяющая им самостоятельно обслуживать себя. Стоимость одного койко-дня критического пациента, леченного предложенным нами методом, составила 275,0 USD.

В контрольной группе количество койко-дней, отпущенных на ликвидацию критического состояния, в среднем, составило $12,4 \pm 3,0$ единиц, частота летальности – 44,4% при выживших 15-и пациентах. Тяжелая степень зависимой инвалидности развилась в 29,6% случаев (8 пациентов), среди которых у 11,1% (3 пациента) наблюдалось хроническое вегетативное состояние. Стоимость одного койко-дня при лечении традиционным методом составила 390,6 USD.

В основной группе больных к 6-7-му дню лечения комбинированным авторским методом, популяция нейтрофилов включала промиелоциты ($6,1 \pm 0,8\%$), миелоциты ($17,1 \pm 0,9\%$), мета миелоциты ($17,4 \pm 0,2\%$) и палочкоядерные нейтрофилы ($18,2 \pm 1,0\%$), количество которых статистически достоверно превалировало

над таковыми в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Исследование клеточного состава костного мозга к 14-15-му дню выявило статистически достоверную разницу по изучаемым параметрам в сравнении как с предыдущим этапом ($p < 0,05$), так и в сравнении с периодом начала лечения. Количество эозинофилов, базофилов, моноцитов, макрофагов, проэритроцитов, ретикулоцитов и плазмоцитов на проводимое в основной группе лечение статистически значимо не реагировало.

К 6-7-му дню лечения комбинированным методом в периферической крови количество эритроцитов составило $4,8 \pm 0,2 \cdot 10^6$ клеток/мл, лейкоцитов – $16,8 \pm 1 \cdot 10^5$ клеток/мл, палочкообразных лейкоцитов – $15,7 \pm 0,3\%$, лимфоцитов – $19,1 \pm 1,1\%$, а тромбоцитов – $378969,3 \pm 12030,7$ клеток/мл, что статистически достоверно превалирует над таковыми в сравнении с 1-3-м днем критического состояния. В основной группе количество исследуемых форменных элементов крови к 14-15-му дню было достоверно выше таковых в сравнении с 6-7-м днем.

При исследовании кислотно-щелочного баланса пунктата костного мозга под влиянием комплексного лечения обнаружен статистически достоверный рост парциального давления кислорода, в среднем, до 28% ($p < 0,001$) и уменьшение дефицита основания, в среднем, до 19% ($p < 0,001$). С регрессией патологического процесса наблюдалась нормализация основных параметров кислотно-щелочного баланса в артериальной и венозной пробах крови: у выживших больных зарегистрирован статистически достоверный рост напряжения и сатураций кислорода, нормализация содержания двуокси углерода и ряда других параметров, характеризующих состояние респираторного и метаболического компонентов данной системы. На II и III этапах исследования по основным параметрам обнаружена статистически значимая разница в сравнении с контрольной группой.

Реакция аксиальных и иммунокомпетентных клеток в ответ на комбинированное лечение была следующей: в сравнении с I и II этапами исследования наблюдался статистически достоверный рост количества CD_3 ($39,0 \pm 0,9\%$), CD_4 ($27,3 \pm 0,9\%$), CD_{34} ($10,9 \pm 0,4\%$) и CD_{72} ($11,6 \pm 0,2\%$) – ($P < 0,05$ - $P < 0,001$). Количественные сдвиги в популяции CD_8 также были статистически достоверными. К 14-15-му дню исследуемые параметры статистически достоверно различались в сравнении с инициальным периодом формирования критического состояния. Различия по описанным параметрам были статистически достоверны в сравнении с данными контрольной группы того же периода.

Анализ данных проведенного исследования выявил,

что лечение критических состояний комбинацией накожной плазменной радиации, наружной электрической стимуляции и внутривенной инфузии адекватных доз нитроглицерина в сравнении с традиционными методами лечения в течение первых двух недель способствует стабильному, притом статистически достоверному, росту количества клеток костного мозга и периферической крови: прекурсорных и иммунокомпетентных клеток, а также эритроцитов, лейкоцитов, их молодых форм и тромбоцитов; нормализует состояние респираторного и метаболического компонентов кислотно-щелочного баланса, увеличивает выживаемость больных, уменьшает частоту осложнений и категорию инвалидности, а также стоимость и сроки лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kheladze Z. State standards regarding critical conditions and anesthesiology. "Temporary standards for ambulatory and stationary care" Tbilisi: 2002; 142.
2. Kheladze Z. Critical care medicine – manual for doctors and students. Tbilisi: 2007; 614.
3. Kheladze Zv., Kheladze Z., Shonia R. A new direction for the use of electric current. An application for a patent, identification #10792/01. 01.08.2008.
4. Kheladze Zv., Kheladze Z. A new direction for the use of nitroglycerin. An application for a patent, identification #10810/01. 01.08.2008.
5. Kheladze Zv., Kheladze Z., Jaiani S., Tsutskiridze B. A new direction for the use of plasmatic radiator. An application for a patent, identification #10786/01. 07.07.2008.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF THE PLASMA RADIATION, EXTERNAL ELECTRICAL PACING AND NITROGLYCERIN ON PRECURSOR CELLS IN CRITICAL PATIENTS

Kheladze Z., Kheladze Zv., Shonia R., Jaiani S., Tsutskiridze B.

Critical Care Medicine Institute, Tbilisi, Georgia

Research aims to find out best medical therapy in treatment of critical patients. The treatment of the critical patients by a combination of the skin surface plasma radiation, external electrical pacing and i.v. infusion of adequate doses of nitroglycerine in comparison with traditional methods of treatment within first two weeks promote to stable, besides statistically significant growth of the bone marrow and peripheral blood cells quantity, including precursor and immunocompetent cells, erythrocytes, leucocytes, especially its young forms and thrombocytes, normalizes the respiratory and metabolic components of the acid-base balance,

increases surviving of the patients, reduces frequency of complications and category of the invalidity and the cost and duration of the treatment.

Key words: critical patients, precursor cells, immunocompetent cells, plasma radiation, blood cells.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННОЙ РАДИАЦИИ, ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ И НИТРОГЛИЦЕРИНА НА ПРЕКУРСОРНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Хеладзе З.С., Хеладзе Зв.З., Шониа Р.Н., Джанани С.В., Цуцкиридзе Б.Н.

Институт критической медицины, Тбилиси, Грузия

У критических больных, леченых, наряду с традиционными методами, накожной плазменной радиацией, наружной электростимуляцией и внутривенной инфузией нитроглицерина, в костном мозге и периферической крови выявлено значительное возрастание количества прекурсорных клеток и иммунокомпетентных Т- и В-клеток, молодых форм

лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. В костном мозге, в артериальной и венозной пробах крови зарегистрирована нормализация основных параметров кислотно-щелочного баланса. Среди критических больных выявлено уменьшение частоты осложнений, летальности, степени инвалидности и сокращение сроков и стоимости их лечения.

ОДНОМОМЕНТНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ СКУЛОГЛАЗНИЧНОГО КОМПЛЕКСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТАТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Менабде Г.Т., Гвенетадзе З.В., Ацкверели Л.Ш.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии*

В представленной статье дается анализ собственного опыта хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями и дефектами (ПТД) скулоглазничного комплекса. Реконструкция скулоглазничной области по настоящее время остается сложной проблемой. Частота деформаций и дефектов этой локализации по-прежнему остается высокой, причиной чего нередко является отсутствие адекватной первичной и специализированной медицинской помощи, некоординированность действий врачей смежных специальностей, вследствие чего и проводится длительное многоэтапное лечение, что приводит, как правило, к формированию стойких костных и мягкотканых деформаций средней зоны лица с выраженными функциональными и косметическими нарушениями [1-3].

В зависимости от локализации и на основании анализа клинических и рентгенологических данных ПТД скулоглазничной области делятся на 4 группы: ПТД скуловой области и нижнего края глазницы; ПТД скуловой области, нижнего края и дна глазницы; ПТД скуловой области и наружного края глазницы; ПТД скуловой области, наружного края и боковых стенок глазницы.

При ПТД скулоглазничного комплекса с изменением положения костных структур, нередко отмечаются смещение глазного яблока и нарушение его подвижности, повреждение мягких тканей век, подглазничной и скуловой областей, сочетанные травмы лобной области, верхней и нижней челюстей. Для достижения хорошего эстетического и функционального результата требуется своевременное установление диагноза и достижение оптимального плана хирургического лечения, включающего в себя, помимо репозиции и восстановления целостности костных структур, одномоментное устранение деформации мягких тканей. Однако, в специальной литературе нет единого мнения об объеме одномоментного оперативного вмешательства на костных и мягкотканых структурах, его сроках, показаниях к доступу с учетом объема повреждения, и о виде пластического материала, используемого для устранения дефектов [4,5].

Под понятием «скулоглазничного комплекса» кроме костных структур (скуловая кость, стенки и края глазницы), подразумеваются и мышцы, берущие начало и прикрепляющиеся в этой области вместе с кожей и подкожной клетчаткой, а также вспомогательные орга-

ны глаза. При повреждениях скуловой области в процесс неизбежно вовлекаются стенки глазницы, а нередко – и область носа. Несмотря на достаточную прочность нижнеглазничного края, толщина кости в области дна глазницы составляет 1 мм. Дно глазницы, являясь верхней стенкой верхнечелюстного синуса, играет немаловажную роль в патогенезе развития деформации средней зоны лицевого черепа. В результате травмы именно в верхнечелюстной синус пролабируют мягкие ткани глазницы. Дно глазницы, которое делится на мелкие фрагменты, со временем лизируется. В области дефекта дна глазницы частично ущемляется ее содержимое (глазничная клетчатка, прямая мышца глаза), что приводит к уменьшению мягкотканного ложа глазного яблока и нарушению его подвижности [6, 7]. Клинически это проявляется экзофтальмом, диплопией, углублением верхней складки века.

Нарушение положения скуловой кости при неадекватном лечении в ранние сроки после травмы (репозиция скуловой кости без должной фиксации и контроля состояния дна глазницы) может привести не только к изменению контура лица, но и, в случае повреждения дна глазницы, к изменению положения глазного яблока уже спустя 1 месяц после повреждения. При значительном смещении скуловой кости возможна блокада венечного отростка нижней челюсти, что влечет за собой нарушение подвижности челюсти и акта жевания. Возможно также изменение положения связок век с деформацией глазной щели, повреждение слезного аппарата, нарушение целостности опорных структур носа с затруднением дыхания и выраженным косметическим дефектом [8].

Целью исследования явилась разработка тактики диагностики и оперативного лечения пациентов с посттравматическими деформациями и дефектами скулоглазничного комплекса.

Материал и методы. Основу исследования составили результаты обследования и лечения 33-х пациентов, оперированных нами за период с 2003 по 2008 гг. по поводу травматического повреждения скулоглазничной области. Из них в 21-ом случае было проведено специализированное хирургическое лечение сразу после травмы: в 16-и случаях больные были прооперированы по поводу повреждения скулоглазничной области, в 5-и случаях - костно-хрящевого скелета носа, т.е. скулоносоглазничного комплекса. В 12-и случаях больные были прооперированы по поводу стойких посттравматических деформаций: в 9-и случаях наблюдалась деформация скулоглазничного, в 3-х случаях – скулоносоглазничного комплекса. Давность повреждения составила от 1,5 месяцев до 5-и лет.

Обследование больных проводили вместе с врачами смежных специальностей. При обследовании использова-

ли следующие методы диагностики: общее клиническое и лабораторное обследования, анализ местного статуса (фотографирование лица, рентгенологическое исследование лицевого скелета и зубочелюстной системы, функциональное состояние верхних дыхательных путей, зрения, степень подвижности глазного яблока, слезоотделение и состояние слезопроводящих путей).

Всем больным в пред- и послеоперационный периоды проводили компьютерную томографию (КТ) лицевого скелета. Исследование выполняли в режиме спирального сканирования толщиной среза в 1 мм. Обработанные цифровые данные представлялись в виде реформатов в 3-х проекциях (аксиальной, сагитальной и фронтальной), а также трехмерных изображений, что обеспечивало наглядность. При планировании операции особое внимание уделяли направлению смещения скуловой кости, оценке деформации скуловой дуги и состоянию дна глазницы. Перед оперативным вмешательством определяли степень экзофтальма, площадь входа в глазницу и рассчитывали показатели имплантата, необходимого для устранения дефекта костной ткани. Общий комплекс полученных данных позволял наиболее точно охарактеризовать объем имеющихся изменений и планировать операцию.

Немалое внимание при планировании операции уделяли выбору оперативного доступа с целью обеспечения хорошего обзора области дефекта или деформации, возможности адекватной и надежной фиксации костных отломков или устранения дефектов костной ткани и исключения дополнительных видимых рубцов на лице. Для достижения вышеперечисленного использовали коронарный, субцилиарный и внутриротовой доступы.

При ПТД скулоглазничного и скулоносоглазничного комплексов с давностью травмы более 1,5-2-х месяцев и выраженных деформациях скуловой дуги, производили остеотомию скуловой кости в 4-х точках: в области нижнеглазничного края, скулоальвеолярного гребня, скулолобного сочленения и скуловой дуги, по возможности – по линиям переломов. Для этого первым этапом операции использовали коронарный доступ, который обеспечивает хороший обзор области деформации или дефекта. Осуществляя доступ к нижнеглазничному краю и дну глазницы, предпочтение отдавали субцилиарному разрезу. На этом этапе операции высвобождали мягкие ткани глазницы, пролабирующие в верхнечелюстной пазухе. Одновременно оценивали площадь повреждения дна глазницы и при необходимости восстанавливали подвижность глазного яблока. Затем внутриротовым доступом препарировали переднюю поверхность тела верхней челюсти, область скулоальвеолярного гребня. Проводили остеотомию по линиям перелома.

После произведенных манипуляций скуловая кость мобилизовывалась в 4-х точках, предоставляя возможность выполнить ее репозицию в анатомически правильное положение. При этом в области дна глазницы и скулоальвеолярного гребня возможно образование планируемых дефектов, которые отсутствовали на дооперационных рентгенограммах. Следующим этапом фиксировали костные фрагменты с использованием титановых мини-пластин. Дефекты костной ткани устраняли с использованием имплантатов различного происхождения (титановые пластины, костный цемент – Surgical Simplex P).

В случаях, когда давность повреждения составляла менее 1,5 месяцев, остеотомировали скуловую кость в 4-х точках и фиксировали в 3-х точках: в области скулоальвеолярного гребня, нижнеглазничного края и скулолобного сочленения. Для этого применяли субцилиарный, внутриротовой доступы и доступ в области верхнего века. После репозиции и фиксации скуловой кости производили коррекцию мягких тканей. При наличииптоза мягких тканей подглазничной и щечной областей (до операции) или после поднадкостничной отслойки в области нижнеглазничного края и передней поверхности тела верхней челюсти, перед ушиванием субцилиарного разреза подвешивали ткани в области нижнеглазничного края по разработанной методике [3] (за сформированные бором отверстия) с целью их репозиции в анатомически правильном положении.

При скулоносоглазничных деформациях одноэтапно проводили реконструкцию костно-хрящевого скелета носа (реконструктивная ринопластика) эндоназальным доступом. При нарушении носового дыхания одномоментно выполняли септопластику.

В тех клинических случаях, когда оперативное вмешательство проводилось непосредственно после травмы, техника операции была более простой – после репозиции осуществляли фиксацию костных фрагментов и устраняли дефекты костной ткани с использованием титановых микро-, миди- или мини-пластин. При скулоносоглазничных повреждениях одномоментно проводили репозицию костнохрящевого скелета носа вместе с эндоназальной иммобилизацией фрагментов.

Показанием к применению имплантатов, в основном, является дефект дна глазницы, при котором клинически выявляется смещение глазного яблока вниз и назад. Кроме того, имплантацию применяли во всех случаях, когда после оперативной репозиции костей скулоорбитальной области оставался дефект костной ткани.

В качестве имплантатов нами были использованы перфорированные титановые пластины и конструкции, а также костный цемент Surgical Simplex P.

Результаты и их обсуждение. Реконструкция скулоглазничного комплекса с использованием пересадки была проведена 19-и пациентам. 7-и пациентам имплантация понадобилась ввиду множественного мелкооскольчатого перелома костей скулоглазничного комплекса (в основном, дна глазницы), а 12-и пациентам – ввиду стойких посттравматических деформаций скулоглазничной области.

В качестве имплантатов в 11-и случаях были использованы перфорированные титановые пластины, в 6-и случаях – костный цемент, в 2-х случаях – комбинация титановых пластин с костным цементом.

Перед имплантацией, в первую очередь, скелетировали нижнеглазничный край и передний отдел дна глазницы. В процессе препарирования параофтальной клетчатки и нижней прямой мышцы глаза, по возможности, иссекали рубцово-измененную ткань. Тугой тампонадой перемещали глазное яблоко вверх и вперед до нормального уровня. В образовавшееся ложе вводили заранее изготовленный имплантат.

В 11-и случаях для реконструкции дна глазницы использовали перфорированную титановую пластину, которую с учетом размеров костного дефекта, вставляли в ложе, под глазное яблоко и фиксировали к нижнеглазничному краю с помощью двух П-образных проволочных швов.

В 6-и случаях непосредственно перед имплантацией готовили смесь костного цемента (содержимое пакета с порошком высыпали в подходящую стерильную стеклянную посуду, добавляли жидкое содержимое ампулы и перемешивали компоненты в течение 2,5 минут, до тех пор, пока образовавшаяся тестообразная масса не перестанет прилипать к перчаткам хирурга). Смесь цемента полностью заполняли дефект и моделировали нижнеглазничный край и переднюю часть дна глазницы. Избыток цемента удаляли из рабочей зоны. Не дожидаясь полного затвердения, имплантат доставали обратно. После окончания процесса полимеризации, имплантат вводили в область дефекта и фиксировали к нижнему краю глазницы двумя П-образными проволочными швами.

В 2-х случаях в качестве единого блока была использована комбинация титановой пластины с костным цементом. Эта более сложная конструкция, обеспечивающая наиболее лучший косметический эффект.

Одномоментная реконструкция скулоглазничного комплекса с использованием таких имплантатов, как перфорированные титановые пластины и костный цемент Surgical simplex P, позволяет ликвидировать функциональные и косметические нарушения (устранить энофтальм, восстановить подвижность глазного яблока, улучшить контуры скуловой области). У 12-и пациентов с давностью

повреждения от 1,5 месяца до 5-и лет степень остаточного энтофтальма не превышала 1,5-2,0 мм. У одного пациента, после имплантации костного цемента, наблюдалось воспалительное осложнение (перимплантит и острый гайморит на стороне повреждения), диктующая необходимость санации и повторного оперативного вмешательства.

Таким образом, на основе анализа собственного клинического опыта, считаем целесообразным использовать разработанный нами комплексный подход к лечению как посттравматических деформаций и дефектов, так и свежих травм скулоглазочной локализации. Подобные одномоментные вмешательства в ранние сроки после травмы в дальнейшем помогут избежать формирования стойких посттравматических деформаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельченко В.А., Рыбальченко Г.Н. Ранняя специализированная помощь больным с переломами дна глазницы. Новое в стоматологии 2001; 5: 76-78.
2. Богатов В.В., Голиков Д.И., Замятин К.К., Выборнов В.В. Переломы скулоорбитального комплекса. 6-й съезд стоматологической ассоциации России. М.: 2000; 297-298.
3. Ипполитов В.П., Хелминская Н.М., Бондаренко О.В. Реабилитация больных с посттравматическими деформациями средней зоны лица. 6-й съезд стоматологической ассоциации России. М.: 2000; 303-304.
4. Пантюхин А.И. Восстановление дна глазницы титановой сеткой, коррекция размельченным хрящом. Актуальные проблемы стоматологии. 6-ая Всероссийская научно-практическая конференция: тезисы докладов. М.: 2000; 132-133.
5. Сиволопов К.А. К вопросу о восстановлении анатомической целостности поврежденной орбиты путем эндопротезирования ее стенок. Вестник Межрегиональной ассоциации «Здравоохранение Сибири» 2001; 1: 65-66.
6. Сомов Е.Е. Строение органа зрения и международная анатомическая номенклатура. Современная офтальмология: Руководство для врачей. Под ред. Даниличева В.Ф. Петербург: 2000; 27-34.
7. Kikkawa D.O., Lemke B.N. Orbital and Eyelid Anatomy. Ophthalmic Plastic Surgery Prevention and Management of Complication Editor Dortzbach R.K. New York: 1994; 1-31.
8. Mixer R.C., Carson L.V. Orbital fractures. Ophthalmic Plastic Surgery Prevention and Management of Complication Editor. Dortzbach R.K.. New York: 1994; 175-195.

SUMMARY

ONE-STAGE RECONSTRUCTION OF ZYGOMATICO-ORBITAL COMPLEX WITH THE USE OF IMPLANTS OF DIFFERENT ORIGIN

Menabde G., Gvenetadze Z., Atskvereli L.

Tbilisi State Medical University, Department of Operative Dentistry and Maxillofacial Surgery

Reconstruction of zygomatico-orbital complex remains as one of the troublesome and topical problems at steady

posttraumatic deformations and fresh traumas of the mentioned region.

The present work provides analysis of our own experience of surgical treatment of patients suffering from posttraumatic deformations and defects of zygomatico-orbital complex.

The work was based on the results of examination and treatment of 33 patients who underwent an operation during the period from 2003 to 2008 years.

Of 33, 21 patients were operated due to fresh traumas of the zygomatico-orbital region, and 12 – due to steady posttraumatic deformations of the mentioned region.

Of 33 clinical cases, 19 patients underwent reconstruction of zygomatico-orbital complex with the use of implant. In 11 cases implants were perforated titanic plates, in 6 cases – bone cement (Surgical Simplex P), and in 2 cases – combination of titanic plates with bone cement.

The results of our investigations have shown that one-stage reconstruction of zygomatico-orbital complex with the use of titanic plates and bone cement liquidates functional and cosmetic disorders.

It has been suggested that the use of elaborated complex approaches in treatment of posttraumatic deformations and fresh traumas of zygomatico-orbital region is reasonable and acceptable.

Key words: zygomatico-orbital complex, posttraumatic deformations, treatment.

РЕЗЮМЕ

ОДНОМОМЕНТНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ СКУЛОГЛАЗНИЧНОГО КОМПЛЕКСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Менабде Г.Т., Гвенетадзе З.В., Ацкверели Л.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Реконструкция скулоглазничного комплекса остается сложной проблемой как при стойких посттравматических деформациях, так и при свежих травмах в данной области.

В работе представлен анализ собственного опыта хирургического лечения больных посттравматическими деформациями и дефектами скулоглазничного комплекса.

Основу работы составили результаты обследования и лечения 33-х пациентов, оперированных нами за период с 2003 по 2008 гг. Из них в 21-ом случае больные были прооперированы по поводу свежих травм скулоглазничной области, в 12-и случаях – по поводу стойких посттравматических деформаций данного региона. Реконструкция скулоглазничного комплекса с использованием пересадки была проведена 19-и пациентам. В качестве имплантата в 11-и случаях были использованы перфорированные титановые пластины, в 6-и – костный цемент Surgical Simplex

P, в 2-х случаях – комбинация титановой пластины с костным цементом.

Исследование показало, что одномоментная реконструкция скулоглазничного комплекса с использованием таких имплантатов, как титановые пластины и костный цемент позволяет ликвидировать функциональные и косметические нарушения. Считаем целесообразным использовать разработанный комплексный подход к лечению как посттравматических деформаций, так и свежих травм скулоглазничной локализации.

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГУБ

Борджадзе М.А., Ивертели М.В., Хардзейшвили О.М., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент терапевтической стоматологии и департамент патологической анатомии*

В последние годы значительно увеличилось число заболеваний с патологией губ, что вероятно, связано с ухудшением экологической ситуации, повышением уровня социальной напряженности, учащением иммунодепрессивных и других отрицательных психоэмоциональных состояний, а также рядом факторов (химических, биологических, фармакологических и токсических веществ), определяющих течение патологического процесса, исход и характер осложнений. Самой распространенной патологией губ являются воспалительные заболевания губ (хейлиты).

Значительную роль в развитии воспалительных заболеваний губ играет микробный фактор. Вызванные микробным фактором хейлиты характеризуются возникновением трещин и мацераций в углах рта, чаще у пожилых людей с пониженным иммунитетом, снижением тургора тканей и потерей зубов [1].

Развитие хейлитов часто вызвано эндогенными факторами: заболеваниями желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кровообращения, кроветворной системы, нарушениями обмена веществ и др. [2-8].

Целью исследования явилось определение роли различных экзогенных и эндогенных (заболевания отдельных

органов и их систем) факторов в развитии воспалительных заболеваний губ, разработка их патогенетической классификации для обеспечения дифференциальной диагностики.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 24 пациента (10 мужчин, 14 женщин), страдающих хейлитом, в возрасте 16-54 года которые обратились в департамент терапевтической стоматологии ТГМУ в 2007-2009 гг. После детального изучения анамнеза пациентов нами проводились следующие исследования: оценка – индекса существующего на губе патологического очага, бактериологическое исследование слизистой губы, общий и биохимический анализы крови на сахар, аллерген и т.д., в случае необходимости, исследование отдельных органов или систем органов, забор отпечатка и материала для биопсии с патологического очага губы. Обработка и анализ забранного материала производились с использованием цитологических и общеморфологических методов.

Пациенты с хейлитами были разделены на 2 клинические группы: в I группу составили 20 пациентов с различными видами локальных (независимых) хейлитов. С этиологической точки зрения больные I группы были разделены на 4 подгруппы (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика хейлитов в зависимости от различных этиологических факторов

Жалобы	Объективные данные	Патогенетическое обоснование	Диагноз	Количество пациентов
Сухость, чувство стянутости губы, эстетический недостаток	Гиперемия красной каймы нижней губы, незначительная инфильтрация, сухость, мелкие чешуйки	Отсутствие выраженного воспаления, с незначительным ороговением. Незначительная инфильтрация стромы с дистрофией эластических волокон	Метеорологический хейлит	5
Сухость, зуд, болезненность при еде, широком раскрытии рта, эстетический недостаток	Отек красной каймы губ, шелушение, мелкие трещины, эритема	Инфильтраты из лимфоцитов, эозинофилов и гистиоцитов	Контактный аллергический хейлит	8
Сухость губ, постоянное шелушение, иногда жжение, зуд	Чешуйки серовато-коричневого цвета	Фиброз стромы, нейродистрофические изменения – паракератоз, обилие светлых или пустых клеток в эпителии	Эксфолиативный хейлит	6
Увеличение и ощущение бугристости нижней губы	Подподбородочные лимфатические узлы увеличены, болезненны при пальпации. Нижняя губа увеличена, умеренно болезненна при пальпации	Абсцедирование слюнных желез, нейтрофилами насыщенный гнойный экссудат	Гландулярный хейлит	1

II группу составили 4 пациента с хейлитами, связанными с патологией отдельных органов или системой органов (таблица 2).

Таблица 2. Диагностика хейлитов, протекающих в сочетании с другими патологиями

Жалобы	Объективные данные	Патогенетическое обоснование	Диагноз	Каличество пациентов
Увеличение губ, сухость, нарушение речи, мимики, затруднение приема пищи	Отек и гиперемия губ и тканей пероральной области. Цвет губ красноватый с синюшным оттенком	Из гистолимфоцитарных и плазматических клеток определяется диффузный инфильтрат гранулематозного происхождения	Гранулематозный хейлит (n=4) на фоне:	4
			синдрома Россолимо-Мелькерссона Розенталя,	1
			Вульвита,	1
			заболевания желудочно-кишечного тракта	2

Данные исследований обработаны статистическим методом с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В I подгруппу независимых хейлитов вошли 5 пациентов, у которых был установлен метеорологический хейлит. Из них четверо было мужчин и одна женщина. Этиологическими фак-

торами у этих пациентов были признаны повышенная влажность и пыль. Все эти пациенты предъявляли жалобы на сухость, напряженность, желание постоянно смачивать губы, эстетический недостаток. Объективно отмечалась гиперемия всей красной каймы нижней губы, незначительная инфильтрация, сухость, часто губы были покрыты мелкими чешуйками (рис. 1). У 5-и пациентов эти явления отмечались на верхней губе в средней трети. Гистологически выраженного воспаления не отмечалось, эпителий красной каймы был гиперплазирован с незначительным ороговением. Строма слегка инфильтрирована с дистрофией эластических волокон.



Рис 1. Больная 17 лет. Метеорологический хейлит. Сухость и воспаление красной каймы губ

Во II подгруппу независимых хейлитов нами были объединены 8 пациентов, страдающих контактным аллергическим хейлитом. В этой подгруппе преобладали женщины (n=6), у которых заболевание развилось вследствие употребления косметических средств для губ (губная помада, бальзам). В эту же подгруппу входили двое мужчин, у которых этиологическим фактором являлась аллергическая реакция на пластмассу зубных протезов и химические вещества, входящие в состав зубной пасты. Все 8 пациентов II подгруппы жаловались на сухость губ и эстетический дефект; помимо этих жалоб, у пациентов II подгруппы отмечались зуд, боли во время еды и при широком раскрытии рта. Объективно у пациентов отмечался отек красной каймы губ, чешуйки, мелкие трещинки и эритема; в 2-х случаях процесс распространился на слизистую оболочку губ и окружающую ее кожу (рис 2). В 3-х случаях процесс протекал в сочетании с острой воспалительной реакцией – с возникновением пузырьков и эрозий на красной кайме и периоральной коже с незначительным увеличением регионарных лимфатических узлов. Гистологически на слизистой оболочке красной каймы и поверхностных слоях кожи отмечался инфильтрат, насыщенный лимфоцитами, эозинофилами и гистиоцитами.

III подгруппу составили 6 пациентов с эксфолиативным хейлитом. Этиологическими факторами были признаны нарушения в психо-эмоциональной сфере, почти у всех

пациентов отмечались вредные привычки (курение, облизывание и кусание губ). Пациенты жаловались на постоянное шелушение, иногда жжение, зуд, образование чешуек, которые пациенты часто скусывали, однако, спустя некоторое время, они вновь образовывались. Объективно - визуально отмечались трудно отделяемые множественные чешуйки сероватого цвета, при отделении которых обнажалась кайма светло-красного цвета (рис 3,4). Патогистологический коррелят представлял собой фиброз стромы, нейродистрофические изменения – паракератоз, множественные светлые или пустые клетки в эпителиуме. Воспалительных изменений не отмечалось.

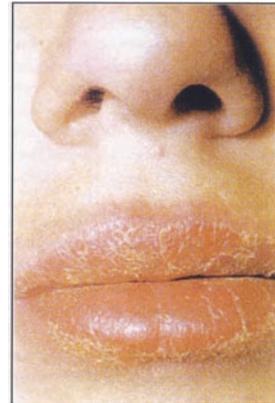


Рис. 2. Больная 25 лет. Контактный аллергический хейлит

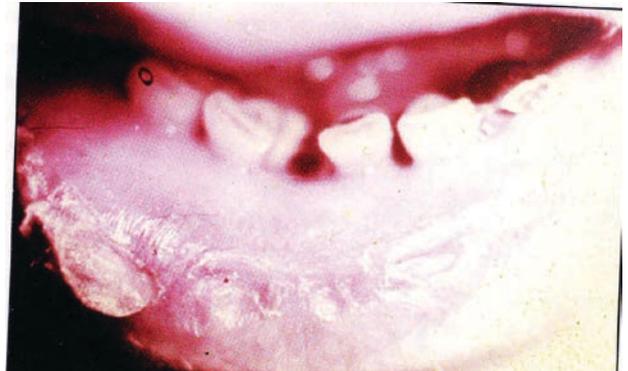


Рис. 3. Больной 42 года. Эксфолиативный хейлит. Сухая форма, множественные чешуйки

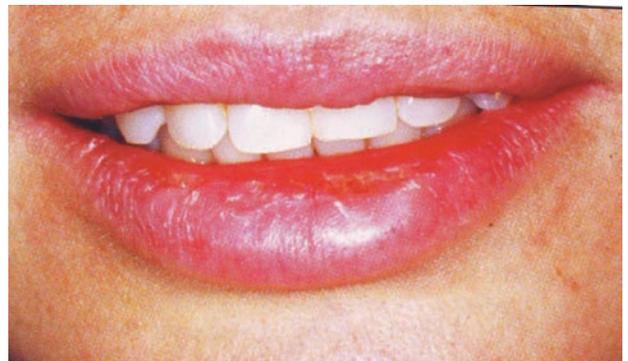


Рис. 4. Больная 28 лет. Эксфолиативный хейлит. Устойчивые вредные привычки

IV подгруппу независимых хейлитов представил 1 пациент с glandулярным хейлитом, у которого отмечалась аномалия нижней губы. Пациент жаловался на боли, ощущение бугристости слизистой оболочки губы и ее увеличение. В отличие от вышеотмеченных случаев объективно пальпаторно отмечалось увеличение подбородочных лимфатических узлов и их болезненность, нижняя губа была увеличена в объеме и умеренно болезненна (рис. 5). Обнаруживались абсцидирование слюнных желез и насыщенный нейтрофилами гнойный экссудат.



Рис. 5. Больной 22 года. Гнойный glandулярный хейлит

II клиническую группу составили пациенты с хейлитами в сочетании с патологией одного из внутренних органов или систем органов (n=4), из них 2 пациента, у которых гранулематозный хейлит протекал на фоне желудочно-кишечного заболевания. В анамнезе у этих больных отмечался длительно протекающий хейлит на фоне безуспешного лечения различными средствами. Этим пациентам было проведено общесоматическое обследование с выявлением у них разнообразных желудочно-кишечных расстройств. Гранулематозный хейлит нами трактовался как раннее проявление заболевания желудочно-кишечного тракта. Диагноз гранулематозного хейлита был подтвержден гистологическим исследованием – наличием грануляций в строме губы.



Рис. 6. Больная 24 года. Гранулематозный хейлит

Интерес заслуживает поступивший в нашу клинику больной с синдромом Мелькерссон-Розенталя, у которого отмечался гранулематозный хейлит, двусторонний парез лицевого нерва и складчатый язык (рис. 6). Гистологиче-

ски выявился диффузный инфильтрат гранулематозного характера из гистолимфоцитарных и плазматических клеток, нарушение лимфо- и кровообращения, расширение кровеносных сосудов, васкулит.

К этой же группе относится 1 пациентка с гранулематозным хейлитом, протекающим на фоне вульвита.

Разделение пациентов по клиническим группам с точки зрения этиологического фактора позволяет систематизировать различные патогенетические виды и группы симптоматических хейлитов с целью обеспечения дифференциальной диагностики. В ряде случаев хейлиты являются ранней манифестацией заболевания какого-либо органа или систем органов, что затрудняет установление диагноза и повышает ответственность врача-стоматолога в плане своевременной диагностики, и целенаправленного лечения совместно с соответствующим по профилю заболевания специалистом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В. и соавт. Заболевания слизистой оболочки рта и губ. М.: Медицина; 1984: 400.
2. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Медицина; 1991: 304.
3. Пашков Б.М., Машкиллейсон А.Л. Новое в клинике дерматозов, локализующихся на слизистой оболочке рта и губ. Стоматология 1971; 2: 91-93.
4. Muhammed K. et al. Granulomatous cheilitis evolving into Melkersson – Rosenthal syndrome with bilateral facial palsy. Indian J Dermatol Venereol leprol 2004; 70(5): 313-4.
5. Patzinger G. et al. Cheilitis granulomatosa and Melkersson – Rosenthal syndrome: evaluation of gastrointestinal involvement and therapeutic regimens in a series of 14 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21(8): 1065-70.
6. Sbano P. et al. A case of idiopathic granulomatous cheilitis and vulvitis. Int J Dermatol. 2007; 46(7): 720-1.
7. Triantafillidis JK., et al. Granulomatous Cheilitis associated with exacerbations of Crohn 's disease: a case report. J Med Case Reports. 2008; 25: 2-6.
8. Weisen A. et al. Cheilitis Granulomatosa: Crohn 's disease of the lip? J Clin Gastroenterol. 2007; 41(9): 865-6.

SUMMARY

ETIOLOGIC FACTORS IN DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY DISEASES (CHEILITIS) OF THE LIPS

Borjadze M., Iverieli M., Khardzeishvili O., Abashidze N., Gogishvili X.

Department of Therapeutic Stomatology, Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University

Last years the number of patients affected with lips' pathologies has been significantly increased that could

be caused by different exogenic (chemical, biological, pharmacological and toxic substances etc.) and endogenic factors. Therefore, considering the above-mentioned etiologic factors, the aim of our study was identification and differentiation of different types of Cheilitis and basing on the study of their pathogenesis, to perform differential diagnostics and to systematize them. In certain cases, cheilitis appeared to be the early manifestations of diseases of

different organs or organ systems on lips, laying the great responsibility on the Doctor-Stomatologists, who together with the other appropriate specialists is obliged to perform diagnostics of general (background) diseases in time; to make differential diagnostics and to plan the further and target therapy.

Key words: cheilitis, lips pathologies.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГУБ

Борджадзе М.А., Ивериели М.В., Хардзейшвили О.М., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапевтической стоматологии и департамент патологической анатомии

В последние годы значительно увеличилось число заболеваний с патологией губ, что по всей вероятности, связано с различными экзогенными (химические, биологические, фармакологические и токсические вещества и другие) и эндогенными (патологии различных органов и их систем) факторами. Исходя из этого и учитывая различные этиологические факторы, распределение пациентов по клиническим группам позволило нам выделить различные виды хейлитов, на основании изучения их патогенеза провести диф-

ференциальную диагностику и систематизировать их в виде различных патогенетических видов или единой группы симптоматических хейлитов. В ряде случаев хейлиты являются ранней манифестацией заболевания какого-либо органа или систем органов, что затрудняет установление диагноза и повышает ответственность врача-стоматолога в плане своевременной диагностики и целенаправленного лечения совместно с соответствующим по профилю заболевания специалистом.

MAIN CONCEPTS OF DENTIN ADHESION (REVIEW)

Mamaladze M. Sanodze L., Vadachkoria D.

Dental clinic, training and research center "UniDent"

Dentin bonding or adhesion refers to the micromechanical coupling or union of restorative materials to dentin, particularly dental composites, via an intermediary adhesive resin layer. IRH Kramer and JW McLean [15] were among the first to use glycerophosphoric acid dimethacrylate (GPDM) to bond to dentin. They demonstrated altered staining of the tissue surface during histologic examination of the area that is presently known as the hybrid layer. This was followed by the work of Buonocore M.G. Wileman W.Z., Bruderold F. [4,5], who etched dentin with 7% nonorganic acid and then applied GPDM bonding resin. These attempts were unsuccessful because of limitations in the adhesive monomer formulations

and a general lack of knowledge of dentin as a bonding substrate. Over the last 60 years, concurrent with an expansion of knowledge in this area, major advances have been made in both adhesive monomer formulations and in pretreatment of dentin to improve resin penetration into the tissue matrix.

Dentin can be regarded as a biologic composite of apatite filler crystallites in a collagen matrix [19]. The apatite crystallites are thought to provide strength [3] whereas the collagen matrix provides toughness. The dentin contains continuous tubules (Fig. 1 a,b) that run from the dentinoenamel junction (DEJ) to the dentin-pulp border.

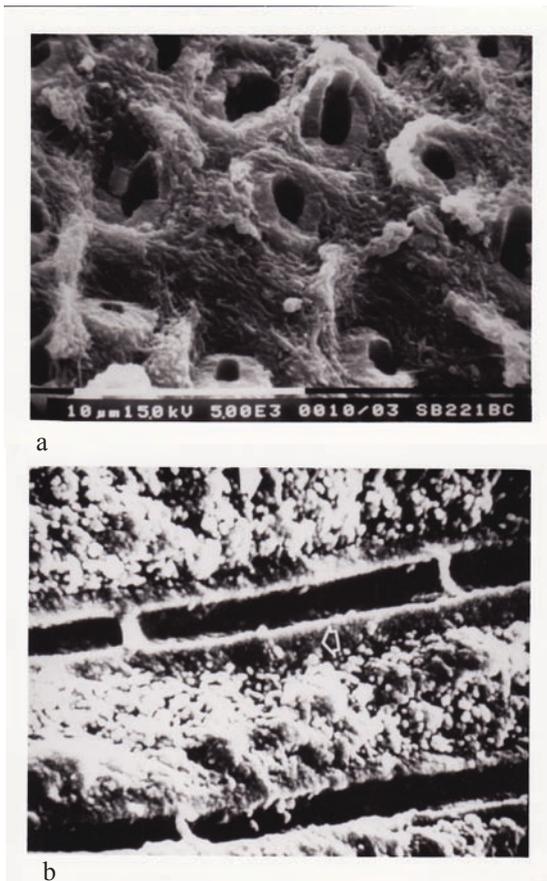


Fig. 1 a, b. Dentin tubules (horizontal and cross section)

Each tubule is an inverted, elongated cone, with its smallest diameter (ca. $0.8 \mu\text{m}$) at the DEJ and its largest diameter (ca. $3.0 \mu\text{m}$) at the pulp. As the tubules converge on the pulp chamber, the surface area of the intertubular dentin decreases and the tubule density increases, from about 1.9×10^6 tubules/ cm^2 at the DEJ to between 4.5×10^6 [3] and 6.5×10^6 [20] tubules/ cm^2 at the dentin-pulp border. Each tubule is lined with a sheath of hypermineralized [14], collagen-poor (peritubular) dentin, including the lamina limitans [42]. The composition of dentin has recently been reviewed by Marshall, who reported it as approximately 55 volume percent mineral, 30 volume percent organic material, and 15 volume percent fluid. The mineral component is primarily a calcium-deficient carbonate apatite whose crystallite size is smaller than that of enamel and larger than that of bone or cementum [16-18].

The low porosity of mineralized intertubular dentin [36,43] limits resin penetration to the dentinal tubules. In addition, cut dentin surfaces are almost always covered with debris and a smear layer (Fig. 2) [2,9].

The smear layer is forced into open tubules to form what are termed smear plugs, which restrict entry of resin into the tubules. The strengths of the resin bonds made to dentinal smear layers with the first generation of bonding agents were low [1,5] because of the low cohesive forces holding the constituent particles of the smear layer together.



Fig. 2. Smear layer on the dentin surface

The movement of material into or across dentin is referred to as dentin permeability. If the material moves across the entire thickness of dentin, via the tubules, to reach the pulp, the process is termed *transdentinal permeability* [30]. If the material enters the tubules but does not travel across the dentin, the process is referred to as *intratubular permeability*. Resin tag formation during bonding procedures is an example of intratubular dentin permeation. The presence of smear layers, smear plugs, and/or intratubular mineral deposits (i.e., sclerotic dentin) is thought to lower intratubular permeability to minimal values [32]. Resin tag formation requires that liquid monomers be able to enter the lumina of dentinal tubules and displace their fluid contents. If the lumina of the tubules are blocked by smear plugs, there will be little resin penetration into the tubules. Such penetration is necessary to seal the tubules and protect them from irritants.

Dentin permeability (transdentinal or intratubular) is not uniform throughout the tooth. Coronal dentin permeability is much higher than that of the root [10]. Even within a single occlusal section of coronal dentin, the nonuniformity of dentin permeability is evident, with the highest wetness located over pulp horns, where the tubules are closer together and have the highest density [31]. Due to the convergence of tubules toward the pulp chamber, the tubule density increases about four-fold in coronal dentin but only two-fold in root dentin [10]. Within any location on the tooth, peripheral dentin has a lower permeability than deeper dentin [29].

Acidic conditioners are used not only to increase intratubular dentin permeability, by removing smear plugs, but also to increase the permeability of intertubular dentin. After acid etching the dentin surface, not only is the smear layer demineralized, but the top 2-5 μm of the intertubular matrix is also demineralized [7]. This opens up channels (ca. 20 nm) between the collagen fibrils of the demineralized dentin matrix (Fig. 3) that then become available for resin diffusion.

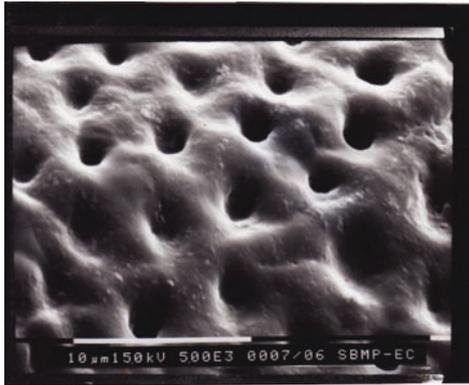


Fig. 3. Dentin surface after acid etching (opened channels)

The infiltration of adhesive resin monomers into the demineralized dentin matrix is an example of intratubular dentin permeability and results in the production of the hybrid layer [25].

Cariou dentin has a very low permeability due to the presence of bacteria and intratubular deposits. Sclerotic cervical dentin, in wedged-shaped abfraction defects, also has a low permeability, due to the presence of mineral deposits in the tubules [13,43]. When dentinal tubules are occluded by crystallites or collagen fibrils, their water content can be lowered by the use of air streams or water-miscible, water-free organic solvents such as acetone. This may permit regional dehydration of the dentin surface in a manner that facilitates resin bonding. These efforts may not be successful in dentinal tubules that remain conductive to pulpal soft tissues and have high hydraulic conductances, such as those in the deep dentin over pulp horns. Sealing dentin surfaces with adhesive resins should theoretically block all tubules, preventing pulpal irritation and postoperative sensitivity.

Most manufacturers and an increasing number of clinicians have elected to acid etch dentin to remove the smear layer and smear plugs and expose the underlying collagen fiber network of intertubular dentin for resin infiltration. Nakabayashi N. [24-26] identified the presence of a *hybrid layer*, consisting of demineralized intertubular dentin and infiltrates and polymerized adhesive resin. This mechanism of adhesion (i.e., acid etching and hybrid layer formation) produced increased bond strength compared to those of prior methods (Fig. 4).

Many present-day adhesives produce shear bond strengths of at least 17-20 MPa, which appears to be the critical value needed to withstand the forces of polymerization shrinkage in the composite resin [6].

Early dentin adhesive such as Scotchbond Dual-Cure (3M Products), Dentin Adhesit (Vivadent), Bondlite (Kerr), and

Prisma Universal Bond (Dentsply) did not treat the smear layer with an acid to remove it prior to resin application. These adhesives were thus applied directly to the smear layer. They were not very successful, and bond strength of 3-7 MPa were commonly reported. Tao L et al. [38] demonstrated that Scotchbond Dual-Cure did not fail when stressed, but that the smear layer itself failed “cohesively”, leaving smear layer particles on both sides of the failure site. (Fig. 5) SEM observation clearly demonstrated smear layer to be weak substrates.

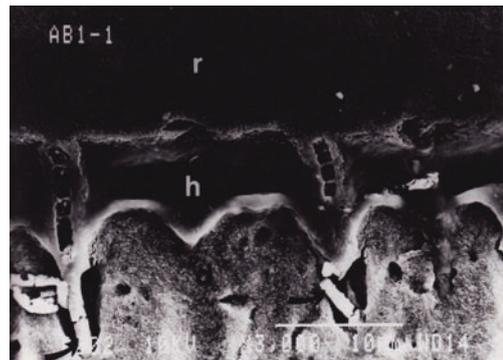


Fig. 4. Presence of a hybrid layer in dentin structure



Fig. 5. Smear layers particles on the both sides of the failure site

What might be classified macroscopically as an adhesive failure was, in fact, a cohesive failure of the smear layer when viewed microscopically.

Smear layers continue to be used as a bonding substrate for products that do not require a separate conditioning step, such as Clearfil Liner Bond 2 (Kuraray, Osaka, Japan). The interaction of bonding agents with smear layers thus deserves continued consideration. Little is known regarding any correlation between the depth of resin penetration into the smear layer and the resulting bond strength. When manufacturers began adding HEMA to their bonding agents, shear bond strength increased from about 5 MPa to 10-12 MPa [7,8]. One presumption was that the HEMA penetrated more deeply into the water-filled channels around the particles of grinding debris that make up

the smear layer. The presence of smear plugs, extending into the dentinal tubules, may provide anchorage of the smear layer to the underlying dentin matrix in a manner analogous to that of epithelial projections (rate ridges) into connective tissue strengthening the dermal-epidermal interface. If the smear layer is thin enough (i.e., $<1.0\mu\text{m}$) or the ability of the bonding agent to penetrate the smear layer is improved, the resin may reach the matrix of intact dentin and penetrate it slightly (ca. $0.1\text{-}0.5\mu\text{m}$). This may lead to large increases in bond strength (from $10\text{-}12\text{ MPa}$ to $20\text{-}24\text{ MPa}$). Eick J.D. [8] described what appeared to be the penetration of depentaerythritol pentacrylate phosphoric acid ester (PENTA), the bonding agent in prisma Univerasl Bond 3, through the smear layer and into the top of intact dentin. Yoshiyama M. et al. [23] obtained tensile bond strength of $19\text{-}22\text{ MPa}$ to non-etched, smear layer-covered dentin using the Imperva Bond dentin adhesive system, and All bond – 2.

Watanable I. et al. [45] showed the presence of very thin hybrid layer when bonding to ground dentin using a 2-methacryloyloxyethyl phenyl hydrogen phosphate (Phenul-P) self-etching primer. When smear layer-covered dentin surfaces are acid etched and subsequently treated with NaOCl or collagenase, a very clean, porous substrate is produced. It is speculated that this clean, porous tissue is attacked by acidic primers, slightly etching it and permitting shallow resin penetration sufficient to produce high bond strengths. Whether these bonds are durable over time remains to be determined. Typical current-generation bonding systems that acid etch dentin create thick (ca. $2\text{-}5\mu\text{m}$) hybrid layers [44] as a convenient means and mechanism of resin retention. More research will clarify the advantages and disadvantages of using smear layers directly as a bonding substrate.

Some investigators have advocated using an air abrasive system to remove the loose smear layer, with the hope that such treatment might improve bond strengths. Nikaido T. et al. [28] reported no change in resin-enamel bond strength but noted a decrease in resin-dentin bond strength following the abrasion of either substrate with sodium bicarbonate powder. Gwinnett A.J. [11] found no difference in bond strengths between a moist smear layer control and dentin that was air abraded with sodium bicarbonate, but lower values were obtained for air-drier smear layers. Nakabayashi N et al. [26] suggested using a polishing paste containing hydroxyapatite particles so that the smear layer might be removed without demineralizing the substrate. Both air-abrasive systems and such polishing techniques would not be practical under many clinical conditions. Thus, appropriately treated smear layers and acid-conditioned dentin surfaces will likely remain the most clinically relevant surfaces for bonding. When dentin is acid etched, the peritubular dentin is removed from the first few microns of the dentinal tubules (depending on the depth of dentin, its age, the presence or absence of sclerosis, etc.),

thereby enlarging the diameter of the lumina from about 1 to about $3\mu\text{m}$. This three-fold increase in diameter provides a significant increase in the surface area of the tubular wall available for radial resin diffusion as well as a nine-fold increase in the cross-sectional area of the resin tags. The strength of the resin tag is the product of the intrinsic strength of the polymerized resin and the cross-sectional area of the tag [31]. Tags with larger diameters are stronger than tags with small diameters (Fig. 6).

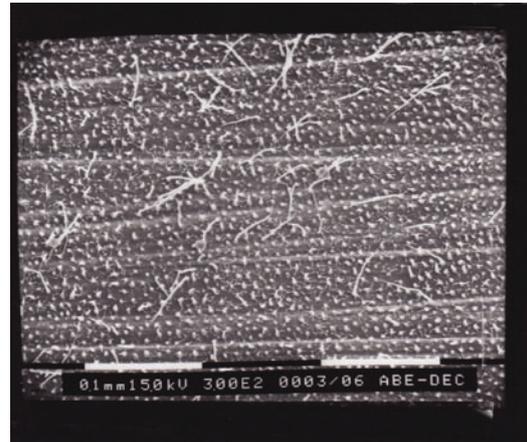


Fig. 6. Polymerized resin tags

Although the top $3\text{-}4\mu\text{m}$ of acid-etched dentinal tubules are tunnel-shaped in longitudinal section due to the loss of more peritubular dentin at the surface compared to deeper regions, resin tags obtain their retention by monomer diffusion into the collagen fibrils surrounding the acid-enlarged tubule lumina. This process has been referred to as hybridization of the resin tag. Creation of a thin hybrid layer around the tops of resin tags more than compensates for their funnel shape, providing excellent mechanical retention and sealing the tubule orifices. Most SEM studies of debonded dentin show that resin tags generally break off at the dentin surface [37] rather than pulling out (Fig. 7).

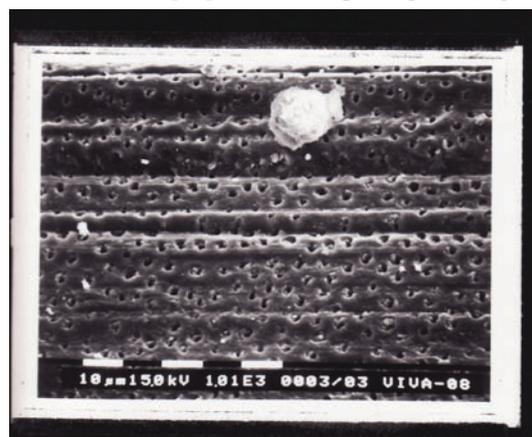


Fig. 7. "Broken" resin tags at the dentin surface

If resin tags pull out during debonding tests, it indicates that the intrinsic cohesive strength of the tags exceeded the strength of the bond between the resin and the tubule wall

[31]. Resins, that exhibit such behavior in the mouth (i.e., pull away the tubule wall, leaving the tubules patent) would permit hydrodynamic fluid shifts and pulpal irritation from the inward diffusion of bacterial products. The fact that most current generation bonding systems exhibit cohesive fractures of resin tags at the dentin surface suggests that the bonding forces holding the resin tags to the tubule walls exceed the cohesive strength of the resin tags.

Gwinnett A.J. [11] attempted to dissect dentin bonding into its component parts. After bonding All Bond 2 to smear layer-covered dentin, he obtained a shear bond strength of 10.2 MPa. When loose smear layer debris was removed before bonding using an air-abrasive sodium bicarbonate powder spray, a value of 20.4 MPa was obtained. In these latter samples the tubules remained occluded with grinding debris, but the surface appeared by SEM to be relatively free of smear layer. This surface was compared to that of fractured dentin, which gave a shear bond strength of 26.8 MPa. The increased bond strength obtained from using fractured dentin may be due to the formation of resin tags (i.e., intratubular resin penetration), although the diameter of the resin tags (1-2 μm) was less than that seen in acid-etched dentin (3 μm). When the dentin was acid etched, the shear bond strength of All Bond 2 rose to its maximum value, 32.7 MPa, presumably due to the additional contributions of the creation of a hybrid layer, the formation of larger diameter resin tags, and an increase in tissue surface area at the junction between the conditioned and unconditioned dentin. (Pashley D.H. et al. [31] extended this approach by developing a simple linear equation to formalize the contributions of each component of dentin bonding. Although longer resin tags obviously have more surface area for retention, as soon as the cumulative wall retention exceeds the cohesive strength of the resin (this occurs in the first 3 μm), the extra retention is of little practical use. Deep dentin should provide higher bond strengths than superficial dentin due to the larger number and diameter of tubules in deep versus superficial dentin. Tao L. et al. [39] obtained the same bond strength to superficial and deep dentin Superbond C&B. Prati C., Pashley D.H. [33] reported that All Bond 2 was not sensitive to dentin depth. Nery W. et al. [27] found no effect of dentin depth on the bond strength of All Bond 2. Therefore, although deep dentin may be much wetter than superficial dentin, the bond strengths to this region of the substrate may not necessarily be lower but indeed higher. One major problem in deep, wet dentin is the dilution of hydrophilic monomers by water. Experimental results indicate that resin tags of HEMA diluted by the water present in deep dentin can polymerize but may be weaker than expected because of low degrees of conversion. Achievement of the theoretical goal of higher bond strengths to deep dentin may require new approaches to blocking the lumina of the tubules in deep dentin prior to bonding, or developing resin systems that can polymerize well even in high water concentrations. Tay F.R. et al. [40]

have shown that All Bond 2 primers dissolved in acetone undergo a phase separation to form submicron-sized resin globules when applied to deep dentin. These globules can also be found at the resin-tissue interface and bound to the walls of the tubules to form structures that vary from separate adherent resin globules, to a lining sheet of globules, to resin tags (Fig. 8).



Fig. 8. Formation of resin globules in dentin

Such pretreatment with this acetone-based primer system might reduce the permeability of deep dentin enough to permit it to be dried, thereby facilitating subsequent bonding with a nonacetone-based system that would not solubilize the resin globules. The globules are a manifestation of the moisture state of the dentin at the time of primer application. Their numbers increase, together with blister-like phenomena, if the dentin is overwet.

Much is now known regarding dentin as a bonding substrate. Research in the area of dentin bonding involves a number of very fundamental problems that require multidisciplinary approaches. In the near future, enough will be known about the mechanical properties of dentin (mineralized, demineralized, and resin-infiltrated) to permit construction of computer models of dentin resin interfaces. Adhesive resin formulations are improving to the point that nonshrinking resin composites may soon be developed that will permit bulk placement of restorations and bulk polymerization. As resins are made tougher, it may be desirable to increase the strength and modulus of elasticity of demineralized dentin collagen networks. The depth of dentin etching may be reduced by decreasing the acidity of conditioners, making it easier for resins to infiltrate the demineralized dentin. Enamel must still be considered as part of the bonding equation, however, and it must be adequately etched. The permeability properties of intertubular dentin as a function of the degree of extension or collapse of the collagen network need more study. Polymerization mechanisms that involve the substrate in the reactions may provide superior polymerization of resins on and perhaps within the collagen fibers in the dentin matrix. The progress made in understanding the fundamental problems involved in coupling resin to dentin holds great promise for simple

bonding procedures that create more durable resin-dentin bonds. In the interests of clinical simplicity, the dentin treatment must also be applicable to enamel for restorations to meet the functional demands of occlusion. As improvements continue and the longevity of their clinical success is established, the use of dentin bonding agents will increase in many fields of dentistry.

REFERENCES

1. Bowen RL Adhesive bonding of various materials to hard tooth tissues. II. Bonding to dentin promoted by a surface-active comonomer. *J Dent Res* 1965; 44:895-902.
2. Boyde A, Switsur VR, Steward ADG. An assessment of two new physical methods applied to the study of dental tissues. In: *Advances in Fluorine Research and Dental Caries Prevention* 1963; vol. 1: Oxford, UK: Pergamon Press Ltd., 185-193.
3. Brännström M, Nordenvall KJ The effect of acid etching on enamel, dentin and the inner surface of the resin restoration. *J Dent Res* 1977; 56: 917-922.
4. Buonocore MG The Use of Adhesive in Dentistry. Springfield, IL: Charles C Thomas. 1975.
5. Buonocore MG, Wileman W, Brudevold F. A report on a resin composition capable of bonding to human dentin surface. *J Dent Res* 1956; 35:846-851.
6. Davidson CL, De Gee AJ. Relaxion of polymerization contraction stresses by flow in dental composites. *J Dent Res* 1984; 63:146-148.
7. Eick JD, Cobb CM, Chappell R, Spencer P, Robinson SJ. The dentinal surface: its influence on dentinal adhesion. Part I. *Quintessence Int* 1991; 22:967-977.
8. Eick JD, Robinson SJ, Chappell RP, Cobb CM, Spencer P. The dentinal surface: its influence on dentinal adhesion. Part III. *Quintessence Int* 1993; 24:571-582.
9. Eick JD, Wilko RA, Anderson CH, Sorensen SE. Scanning electron microscopy of cut tooth surfaces and identification of debris by use of the electron microprobe. *J Dent Res* 1970; 49:1359-1368.
10. Fogel HM, Marshal FJ, Pashley DH. Effects of distance from the pulp and thickness on the hydraulic conductance of human radicular dentin. *J Dent Res* 1988; 67:1381-1385.
11. Gwinnett AJ. Quantitative contribution of resin infiltration/hybridization to dentin bonding. *Am J Dent* 1993; 6:7-9.
12. Gwinnett AJ. Dentin bond strength after air drying and rewetting. *Am J Dent* 1994; 7:144-148.
13. Harnirattisai C, Inokoshi S, Shimada Y, Hosoda H. Adhesive interface between resin and dentin of cervical erosion/abrasion lesions. *Oper Dent* 1993;18:138-143.
14. Höhling HJ, Steffens H, Heuck F. Untersuchungen zur Mineralisierungsdichte im Hartgewebe mit Protein-Polysaccharid bzw. mit kollagen als Hauptbestandteil der Matrix. Elektronenmikroskopie und Elektronenstrahl-Mikroanalyse am Dentin und Osteopetrose-Knochen. *Zeitschrift Fur Zellforschung Mikroskopische Anatomie* 1972; 134:283-296.
15. Kramer IRH, McLean JW. Alterations in the staining reactions of dentine resulting from a constituent of a new self polymerizing resin. *Br Dent J* 1952; 92:150-153.
16. LeGeros RZ. Calcium phosphates in oral biology and medicine. *Monographs in Oral Science* 1981; 15: 114-119.
17. LeGeros RZ. Apatites in biological systems. *Prog Crystal Growth Charact* 1991; 4: 1-45.
18. LeGeros RZ, LeGeros JP, Trautz OR, Klein E. Spectral properties of carbonate in carbonate containing apatites. *Dev Appl Spectrosc* 1970; 7B: 3-12.
19. Marshall GW. Dentin: microstructure and characterization. *Quintessence Int* 1993; 24: 606-617.
20. Mjör IA, Fejerskov O. *Histology of the Human Tooth*, 2nd edition. Copenhagen: Munksgaard; 1979.
21. Nakabayashi N. Resin reinforced dentine due to infiltration of monomers into dentine at the adhesive interface. *Dent Mater J* 1982; 1:78-81.
22. Nakabayashi N. Biocompatibility and promotion of adhesion to tooth substrates. *CRC Crit Rev Biocompatibility* 1984; 1:25-52.
23. Nakabayashi N. The Hybrid layer: a resin-dentin composite. *Proc Finn Dent Soc* 1992; 88(Suppl 1): 321-330.
24. Nakabayashi N, Ashizawa M, Nakamura M. Identification of a resin-dentin hybrid layer in vital human dentin created in vivo: durable bonding to dentin. *Quintessence Int* 1992; 23:135-141.
25. Nakabayashi N, Kojima K, Masuhara E. Studies on dental self-curing resins: adhesion to dentin by mechanical interlocking. *Dent Mater J* 1982; 1:74-77.
26. Nakabayashi N, Siami Y, Watanabe I. Effect of smear layer on bonding to dentin (abstract). *J Dent Res* 1995; 74:88.
27. Nery W, McCabe JF, Wassel RW. A comparative study of three dental adhesives. *J Dent* 1995; 23:55-61.
28. Nikaido T, Yamada T, Koh Y, Burrow MF, Takatsu T. Effect of air-powder polishing on adhesion of bonding systems to tooth substrates. *Dent Mater* 1995; 11:258-264.
29. Outhwaite WC, Livingston MJ, Pashley DH. Effects of changes in surface area, thickness, temperature and post-extraction time on human dentine permeability. *Arch Oral Biol* 1976; 21:599-603.
30. Pashley DH. Dentin: a dynamic substrate. *Scan Microsc* 1989; 3(1):161-176.
31. Pashley DH, Ciucchi B, Sano H, Carvalho RM, Russell CM. Bond strength versus dentine surface: a modeling approach. *Arch Oral Biol* 1995; 40:1109-1118.
32. Pashley EL, Talman R, Horner JA, Pashley DH. Permeability of normal versus carious dentin. *Endod Dent Traumatol* 1991; 7(5):207-211.
33. Prati C, Pashley DH. Dentin wetness, permeability, thickness, and bond strength of adhesive systems. *Am J Dent* 1992; 5:33-38.
34. Sano H, Ciucchi B, Matthews WG, Pashley DH. Tensile properties of mineralized and demineralized human and bovine dentin. *J Dent Res* 1994; 73:1205-1211.
35. Sano H, Takatsu T, Ciucchi B, Horner JA, Matthews WG, Pashley DH. Nanoleakage: leakage within the hybrid layer. *Oper Dent* 1995; 20:18-25.
36. Swift EJ, Perdigão J, Heymann HO. Bonding to enamel and dentin: a brief history and state of the art. *Quintessence Int* 1995; 26:95-110.
37. Tam LE, Pilliar RM. Fracture toughness of dentinal composite adhesive surface. *J Dent Res* 1993; 72:953-959.
38. Tao L, Pashley DH, Boyd L. Effect of different types of smear layers on dentin and enamel shear bond strengths. *Dent Mater* 1988; 4:208-216.
39. Tao L, Tagami J, Pashley DH. Effects of popular pressure on bond strengths of Superbond and Gluma. *Am J Dent* 1991; 4:73-76.
40. Tay FR, Gwinnett AJ, Pang KM, Wei SHY. The overdry phenomenon: contribution of intertubular and intratubular resin permeation through acid-conditioned dentin. In: Shimono M, Maeda T, Suda H, Takahashi K, eds. *Dentin/Pulp Complex*. Tokyo: Quintessence Publishing Co. Ltd.; 1996: 339-344.
41. Tay FR, Gwinnett AJ, Pang KM, Wei SHY. Resin permeation into acid-conditioned, moist, and dry dentin: a paradigm using water-free adhesive primers. *J Dent Res* 1996; 75:1034-1044.
42. Thomas HF. The dentin-predentin complex and its permeability: an anatomical overview. *Proceedings of the International Workshop on the Biology of Dentin and Pulp*, University of North Carolina, Charlotte, June 10-13, 1984. *J Dent Res (Special Issue)* 1985; 64:607-612.

43. Van Meerbeek B, Braem M, Lambrechts P, Vanherle G. Morphological characterization of the interface between resin and sclerotic dentine. *J Dent* 1994; 22:141-146.
44. Van Meerbeek B, Inokoshi S, Braem M, Lambrechts P, Vanherle G. Morphological aspects of the resin-dentin interdiffusion zone with different dentin adhesive systems. *J Dent Res* 1992; 71:1530-1540.
45. Watanabe I, Nakabayashi N, Pashley DH. Bonding to ground dentin by a Phenyl-P self-etching primer. *J Dent Res* 1994; 73:1212-1220.

SUMMARY

MAIN CONCEPTS OF DENTIN ADHESION (REVIEW)

Mamaladze M., Sanodze L., Vadachkoria D.

Dental clinic, training and research center "UniDent"

This review examines fundamental concepts in bonding to dentin. Emphasis is placed on the structure and permeability characteristics of dentin and how they may influence its interaction with adhesive resin. Several new techniques to examine the interfaces between resin and dentin are reviewed along with some of their limitations. The advantages and disadvantages of acid etchants/conditioners versus self-etching conditioners/primers are discussed. The problems of matching the surface tension of resin bonding systems to the surface energy of the substrate are reviewed in terms of wetting the various components of dentin. The problems associated with matching the permeability of intertubular dentin to the diffusibility of bonding reagents are explored. Speculation is advanced on how to ensure polymerization and wetting of dentinal collagen. Theoretical problems associated with dentin bonding and with bond

testing are reviewed in order to encourage future research in this rapidly developing area.

Key words: dentin adhesion, dentin, collagen, resin monomers, polymers, polymerization.

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДЕНТИННОЙ АДГЕЗИИ (Обзор литературы)

Мамаладзе М.Т., Санодзе Л.О., Вадачкория Д.З.

Стоматологическая клиника и научно-практический центр «УниДент»

Широкое применение композиционных материалов в клинике диктует необходимость всестороннего изучения не только структуры пломбировочных материалов, но и эмали и дентина. Изучению этих функционально активных структур зуба посвящено много научных исследований. В обзорной статье суммируются базисные исследования твёрдых тканей зуба в интактном и патологическом состояниях. Рассмотрены вопросы проницаемости дентина, играющего значимую роль в процессе образования гибридного слоя. Дана сравнительная характеристика транс и интратубулярной проницаемости дентина при кариесе. Особое внимание уделено анализу эффективности адгезивных методик реставрации, прикрепления различных адгезивных систем, надёжности сцепления и определения силы на разрыв (данные основываются на SEM исследованиях). Кроме того, описаны различные методы удаления смазанного слоя, его влияние на активность действия адгезивных систем.

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ТВЕРДЫЕ ТКАНИ ЗУБОВ ПОСЛЕ ЭНДООТБЕЛИВАНИЯ

Кобахидзе Г.Г., Вадачкория Н.Р., Манджавидзе Н.А.

Клиника «Royal dent», Тбилиси, Грузия

Эстетическая стоматология является сравнительно новой сферой, которая занимает одно из ведущих мест в современной стоматологии. Резкая эволюция стоматологического материалопроизводства вызывает ежедневный рост его потребностей [2,5,6,12]:

На сегодняшний день существуют 5 основных методов лечения зубов: микроабразия, отбеливание зубов,

прямая реставрация композитами, винирование, восстановление керамическими и металлокерамическими коронками [4,13,14,16].

Что касается витальности зубов, существуют как внешние, так и внутренние системы их отбеливания. Для отбеливания, в основном, используют перекиси карбамида и водорода. Для отбеливания девитальных зубов

применяются эндоотбеливатели, в состав которых входит перекись водорода разной концентрации [3,9,17]. Доказано, что во время эндоотбеливания адгезивность твердых тканей зубов значительно уменьшается, что является результатом пенетрации пероксидов в эти ткани. Для промывания пероксидов из полости зуба с помощью слюны требуется 7-10 дней, что, в свою очередь, весьма непрактично и создает неудобства для пациента. Находясь с открытой полостью, у пациента в полости рта развиваются различные осложнения: травмы языка, вызванные острыми концами полости, опасность перелома коронки и, что самое главное, опасность повторного оседания хромогенных пигментов [7,8,15].

В таких случаях приходится искать средства, которые обеспечивают восстановление пониженной адгезивности и значительное уменьшение определенного для лечения времени, чему придается огромное клиническое значение.

После эндоотбеливания нецелесообразно сразу же восстанавливать зубы, поскольку реставрация повышает риск развития осложнений, которые, в большинстве случаев, приводят к образованию микропространства между пломбой и твердыми тканями зубов, вследствие чего в этих пространствах размножаются микроорганизмы, ускоряющие процесс повреждения коронки, что может завершиться выпадением пломбы, или же более неблагоприятным отломом коронковой части [1,10,11].

С учетом того, что антиоксиданты действуют на пероксиды и свободные радикалы и вызывают их нейтрализацию, мы решили разрешить эту проблему путем их использования. Такой механизм действия позволяет использовать антиоксидант для восстановления утраченной адгезивности тканей и улучшения микротвердости.

Целью нашего исследования явилось повышение адгезивности и микротвердости твердых тканей зубов с помощью антиоксиданта на фоне применения системы эндоотбеливателя.

Для осуществления этой цели были поставлены следующие задачи: 1) в экспериментальных исследованиях, после обработки коронки зуба и верхней трети канала антиоксидантом и без него, изучить микротрещины и интенсивность микропросачивания между obturационным материалом и дентином стерео микроскопом; 2) определить действие антиоксиданта на осевшие в эмаль и дентин пероксиды, установить степень их ликвидации с использованием растрового микроскопа; 3) изучить микротвердость твердых тканей зубов после эндоотбеливания посредством аппарата Викерса; 4) в клинических исследованиях в процессе отбеливания зубов оценить воздействие антиоксиданта, используя визуальные и рентгенологические методы исследования.

Материал и методы. В процессе клинического исследования под нашим наблюдением находились 169 взрослых пациентов в возрасте от 17 до 60 лет, которым было проведено эндоотбеливание после клинического, рентгено- и радиовизиографического исследования.

Клиническое исследование осуществляли в двух группах пациентов. Среди пациентов первой подгруппы контрольной группы использовали 35% Opalescence Endo, а среди пациентов второй подгруппы эндоотбеливание проводили с помощью Endoperox-Pate. Зубы пациентов контрольной группы пломбировали неделю спустя после эндоотбеливания. В полость зубов пациентов обеих подгрупп исследуемой группы после эндоотбеливания вводили 10% Sodium Ascorbate и под временной пломбой закрывали на протяжении 3-х часов.

Зубы пациентов контрольной и исследуемой групп после предварительного кислотного гравирования, аппликации универсальной адгезивной системы Prime & Bond NT (Dentsply), нанесения текучего композита Dyract Flow (Dentsply) пломбировали композитом светового отверждения - Gradia (GS Gradia, Japan). Эффект отбеливания сравнивали со шкалой Vita и фиксировали посредством фотографиярования.

Образование микротрещины между obturационным материалом и дентином и интенсивность микропросачивания изучали с помощью стерео микроскопа, для чего использовали 36 некариесных новоудаленных одноканальных центральных зубов и боковые резцы. После эндодонтической обработки и пломбирования канала в полость вводили эндоотбеливающую гель - 35% Opalescence Endo (Ultradent, USA). В зубы исследуемой группы помещали антиоксидант - 10% Sodium Ascorbate. Зубы помещали в искусственную слюну, и после гравирования 37% ортофосфорной кислотой, аппликации универсальной адгезивной системы - Prime & Bond NT (Dentsply) и нанесения текучего композита Dyract Flow (Dentsply) пломбировали композитом светового отверждения - Gradia (GS Gradia, Japan). Для выявления микротрещин между тканями зубов и пломбой, зубы помещали в 2% водный раствор метиленового синего. С целью изучения интенсивности микропросачивания пользовались стереомикроскопом.

Для изучения воздействия эндоотбеливателя на твердые ткани зубов растровым электронным микроскопом DCM - 960 OPTIN (Germany) исследовали 20 здоровых центральных и боковых резцов верхней челюсти. Для проведения эксперимента использовали эндоинструменты, силлер, гуттаперчу, иономерный цемент, 37% ортофосфорную кислоту, универсальную адгезивную систему Prime & Bond NT (Dentsply), текучий композит Dyract Flow (Dentsply), композит светового отверждения - Gradia (GS Gradia, Japan), эндоотбеливатель 35%

Opalescence Endo (Ultradent, USA), антиоксидант - 10% Sodium Ascorbate, искусственную слюну.

После использования эндоотбеливателя, используя метод Викакса, изучали микропрочность твердых тканей зубов, для чего использовали 21 интактный зуб, эндоинструменты, силлер, гуттаперчу, иономерный цемент, 37% ортофосфорную кислоту, универсальную адгезивную систему Prime & Bond NT (Dentsply), текучий композит Dyract Flow (Dentsply), светоотверждаемый композит - Gradia (GS Gradia, Japan), эндоотбеливатели - 35% Opalescence Endo (Ultradent, USA) и Endoperox-Pate (Septodont), антиоксидант - 10% Sodium Ascorbate, искусственную слюну, прибор, измеряющий микротвердость ПМТ-3, после использования эндоотбеливателя - оптический микроскоп типа Neophot-21 для фотографирования отпечатков (с увеличением 500 X).

Результаты и их обсуждение. Анализ данных стереомикроскопического исследования выявил, что у пациентов I исследуемой группы микротрещины вызваны высокой интенсивностью просачивания краски в твердые ткани зубов, что подтверждалось стереомикроскопическим исследованием и фотоснимками.

Неодинаковая интенсивность проникновения краски в твердые ткани зубов у пациентов различных групп, по всей вероятности, объясняется структурной неоднородностью канальцев дентина. В связи с этим, на некоторых участках фон краски был явно интенсивен. С точки зрения проникновения краски в ткани зубов, наилучший результат получен у пациентов II исследуемой группы, у которых проникновение метиленового синего почти не отмечалось как при макроскопическом, так и стереомикроскопическом наблюдениях. С точки зрения проникновения, почти тот же результат обнаруживается у пациентов III исследуемой группы, в которой пломбирование композитом было проведено спустя неделю, что, в свою очередь, создает благоприятные условия выведения пероксидов.

У пациентов I исследуемой группы, в которой после использования отбеливателя зубы сразу же пломбировали, усиление микропросачивания было вызвано наличием свободного кислорода, выделяемого в результате распада пероксидов и его пенетрации в канальцы дентина, содержащегося в составе эндоотбеливателя - 35% Opalescence Endo. У пациентов II группы проникновение метиленового синего в ткани зубов вызвано именно антиоксидантом - 10% Sodium Ascorbate, который способствует улучшению адгезивности.

Следует отметить, что у пациентов II группы подобные результаты были вызваны недельной задержкой пломбирования зубов, что, в свою очередь, способствует промыванию пероксидов и, соответственно, вызывает

лучшую адгезию. Однако, такой результат получен в 4-х из 9-и случаев, а в остальных 5-и случаях усилилось микропросачивание. Подобный результат получен и в контрольной группе, в которой в 5-ти из 9-и случаев выявлен положительный результат, а в 4-х случаях зафиксировано усиление микропросачивания.

Последующая серия экспериментального исследования зубов с помощью растрового электронного микроскопа включало изучение воздействия эндоотбеливателя на твердые ткани зубов.

Результаты исследования показали, что в исследуемой первой группе, среди экспериментальных зубов, обработанных отбеливающей системой - 35% Opalescence Endo, обнаруживались расширенные канальцы дентина, а после их кислотного гравирования, использования адгезивной системы и пломбирования, на электронограмме выделились неполно закрытые апертуры канальцев дентина и неравномерно выраженный гибридный слой. Во второй контрольной группе после использования отбеливающего агента, среди экспериментальных зубов, обработанных антиоксидантом, почти все входы канальцев дентина на электронограмме оказались закрытыми; в толще дентина появился более мощный гибридный слой, представляющий собой результат слияния структур дентина и адгезива. Адгезив имел более четко выраженную способность проникновения в канальцы дентина, по сравнению с первой исследуемой группой. Это наиболее отчетливо было выражено в канальцах дентина гибридного слоя, в которых обнаруживались стяжки адгезивной смолы и, в соответствии с этим, на электронограмме ни одного из участков микротрещин не выявлялось. При пломбировании зубов пациентов III исследуемой группы, спустя неделю после применения отбеливающего агента, апертуры канальцев дентина в большинстве случаев оказались закрытыми.

Электронномикроскопические исследования показали, что антиоксидант - 10% Sodium Ascorbate характеризуется высокой степенью проникновения и равномерно распределяется в толще дентина. Он полностью покрывает дентин, активно взаимодействует с пероксидами, накопленными в его канальцах вызывая их нейтрализацию. Неопровержимым доказательством чего являются зубы II исследуемой группы, в которых большая часть канальцев дентина была тесно obturated адгезивом. Именно при воздействии антиоксиданта адгезив образует тот мощный гибридный слой, на котором не появляются микротрещины.

Один из фрагментов исследования после использования эндоотбеливателя был посвящен изучению микропрочности твердых тканей зуба. Анализ данных контрольной и исследуемой групп выявил, что отбеливание зубов 35% Opalescence Endo и Endoperox Pate

имеет приблизительно одинаковый отбеливающий эффект, в то время как показатели их микропрочности оказались весьма различными. Самый высокий показатель микропрочности отмечался у пациентов II исследуемой группы - $HV=3218$ н/мм², которым после использования 35% Opalescence Endo помещали антиоксидант - 10% Sodium Ascorbate. Сравнительно низкая микропрочность выявлена у пациентов IV группы - $HV=2785$ н/мм², у которых в виде эндоотбеливателя зубов использовали Endoperox Pate. В III группе показатель микропрочности составил $HV=3064$ н/мм², а в IV группе - $HV=2543$ н/мм². После использования антиоксиданта, среди зубов, отбеленных Endoperox Pate, показатель равен $HV=2785$ н/мм², а в результате отложенного пломбирования при использовании того же отбеливателя - $HV=2543$ н/мм².

У пациентов контрольной группы степень микропрочности зубов была ниже таковой во II группе, в которой после отбеливания для нейтрализации использовали антиоксидант 10% Sodium Ascorbate.

Опираясь на проведенные нами экспериментальные исследования, для клинических наблюдений после эндоотбеливания использовали антиоксидант. В первой подгруппе контрольной группы после эндоотбеливания по шкале Vita в 76,9% цвет зуба изменился на 2 тона: в 43,59% случаях получили цвет в пределах $A_4 - A_2$, в 33,33% случаях - от C_3 до C_1 , в 23,08% случаях отмечалось изменение цвета на один тон, в 13,38% - от C_3 до C_2 , в 7,69% - от A_4 до A_3 . Во II подгруппе контрольной группы после эндоотбеливания по шкале Vita в 65,15% цвет зуба изменился на 2 тона: 34,72% цвет получили в пределах $C_4 - C_2$, в 30,43% - от A_3 до A_1 , в 34,78% цвет зуба изменился на один тон, в 17,39% случаев - от C_3 до C_2 , а среди 17,39% пациентов до A_2 .

Спустя неделю, во время второго визита пациентов, в первой подгруппе контрольной группы в 56,41% случаев желаемый результат получили после однократного использования эндоотбеливателя. В остальных 43,59% случаев возникла необходимость повторного эндоотбеливания. При визуальном рассмотрении полости зуба, в результате воздействия пероксидов, появившийся после отбеливания осадок молочного цвета через неделю в значительной степени обесцветился, что, по всей вероятности, было вызвано смыванием пероксидов слюной. Во второй подгруппе контрольной группы разовое эндоотбеливание провели 65,22% пациентов, повторное - 34,78%.

У 8-и пациентов обеих подгрупп контрольной группы на вестибулярной стороне зуба - из области шейки к режущему краю отмечалось неравномерное распределение цвета. В трех случаях область шейки оставалась более темного цвета по сравнению с центральной областью и режущих краев, а в 5-и случаях - наоборот.

Во избежание неравномерного распределения цвета, мы разработали следующую тактику: в область, где обесцвечивание пигментов произошло с меньшей интенсивностью, повторная механическая обработка была проведена тонкодисперсным алмазным бором. В I и III подгруппах контрольной группы, спустя неделю после эндоотбеливания, изменения по шкале Vita не фиксировались: к этому времени результаты оказались такими же, что и три дня спустя.

В обеих подгруппах исследуемой группы в 81,13% качество эндодонтического лечения удовлетворяло предъявляемым требованиям, в остальных 12,26% - возникла необходимость повторного пломбирования корня зуба. После инструментальной и медикаментозной обработки канала, зуб пломбировали силлером и гуттаперчем. В 6,60% случаев предпринимались необходимые для лечения хронического периодонтита процедуры.

В 78,66% случаях у пациентов I подгруппы контрольной группы трехдневным курсом отбеливания получен удовлетворительный результат, в остальных 21,33% случаях, ввиду неудовлетворительных результатов, дополнительно проведен повторный курс трехдневного лечения с использованием 35% Opalescence Endo. Во II подгруппе исследуемой группы в 39,28% случаев после проведения трехдневного курса указанным препаратом мы получили желаемый результат отбеливания зубов, а в остальных 60,71% случаев возникла необходимость повторного использования эндоотбеливателя.

В результате использования 35% Opalescence Endo у 75-и пациентов в 68% случаев цвет изменился на два тона: в 34,66% от цвета C_4 получили цвет C_2 , в 17,33% от A_3 до A_1 , а в 16% от A_4 до A_2 , а в 32% произошло изменение на один тон: до A_2 .

В результате использования Endoperox-Pate в 14,28% случаев цвет изменился на два тона: от цвета A_4 получили цвет A_2 , в 85,71% случаев - на один тон: в 53,57% от цвета A_4 получили цвет A_3 , в 32,14% случаев от C_4 до C_3 . Неравномерное распределение цвета при использовании 35% Opalescence Endo, оказалось у 8-и пациентов, вследствие чего до начала повторной процедуры возникла необходимость механической обработки поверхности дентина. Среди пациентов, которым был применен эндоотбеливатель Endoperox-Pate, неравномерное распределение цвета, после завершения первой процедуры, отмечалось только у двух.

Вслед за завершением эндоотбеливания, пациентам исследуемой группы провели антиоксидационную терапию антиоксидантом -10% Sodium Ascorbate.

Спустя месяц после визуального рассмотрения зубов, у пациентов контрольной группы какого-либо значительного отклонения по сравнению с периодом завершения

лечения не выявлено. В результате исследования поверхностей пломб при помощи орал-камеры, в 4,0% случаев на поверхности зуба отмечался небольшой дефект. По поводу стабилизации цвета претензии не высказывались. Идентичные результаты получены в группах, в которых использовали эндоотбеливатель Endoperox-Pate. Число обращаемости больных первой группы спустя месяц составляло 92,5%, во второй – 91,3%.

Из исследуемой группы, в которой использовали 35% Opalescence Endo, спустя месяц в клинику обратились 88,31% пациентов, а после использования Endoperox-Pate – 93,10%. Ни в одной из групп изменения ни визиографически, ни орал-камерой не выявлены.

Спустя 3 месяца после завершения лечения у пациентов I подгруппы контрольной группы в 11,11% и 15,00% случаев II подгруппы отмечалась небольшая дисколоризация – в половину тона, что объясняется в период после отбеливания частичным проникновением различных пигментов, находящихся в полости рта, в каналцы дентина, оставшихся с открытой полостью зубов, на фоне смывания пероксидов.

Что касается исследуемой группы, спустя три месяца ни у одного пациента цвет зуба не изменился, не отмечались и микротрещины, так как в этой группе зубы, после эндоотбеливания пломбировали на фоне предварительной антиоксидационной терапии, что исключало повторное попадание различных пигментов в полость рта.

Спустя 6 месяцев после эндоотбеливания, у 17,86% пациентов первой подгруппы из контрольной группы и у 16,66% II подгруппы отмечался небольшой дефект пломбы; поврежденные пломбы сразу же заменили и провели рентгенологическое исследование. У 10,71% пациентов I подгруппы между твердыми тканями зубов и пломбировочным материалом появилась микротрещина, а во второй подгруппе у 22,22% отмечались аналогичные изменения. Визуально рассмотрев 21,43% пациентов из первой подгруппы, у которых отмечалось изменение цвета зуба на два тона после эндоотбеливания, при сравнении с эталоном шкалы Vita оказалось, что спустя 6 месяцев, цвет их зубов изменился на один тон, а в первой подгруппе контрольной группы у 78,57% пациентов цвет зуба изменился на два тона. Такие же изменения отмечались у пациентов второй подгруппы: у 22,22% цвет зуба изменился на два тона, спустя 6 месяцев на один тон. В указанной подгруппе в 77,77% случаях зафиксировано изменение цвета зуба на два тона.

Среди пациентов первой подгруппы исследуемой группы спустя 6 месяцев состояние пломбы и стабильность цвета были полностью сохранены. В результатах рентгенологических исследований ни в одном случае не зафиксированы изменения резорбционного характера. Число пациентов второй подгруппы исследуемой

группы, у которых после эндоотбеливания цвет зубов изменился на 2 тона, составил 88,8%, в указанное время в 12% случаев цвет зуба изменился на один тон, кроме того, выявлен небольшой дефект пломбы, что, по всей вероятности, вызвано неосторожностью пациентов. В таких случаях производили повторное пломбирование зубов. В результатах рентгенологических исследований, наподобие первой подгруппы, ни в одном случае не зафиксированы изменения конкретного характера.

Спустя год у 11,53% пациентов I подгруппы контрольной группы и у 12,5% II подгруппы в нескольких местах отмечался небольшой дефект пломбы. В результате рентгенологических исследований у 11,53% пациентов I подгруппы и у 12,50% пациентов II подгруппы зафиксированы микротрещины; что касается дисбаланса цвета, у 19,23% пациентов I группы изменение цвета зуба на два тона заменилось на один тон. Количество пациентов при изменении на 2 тона составило 86,77%. Во II подгруппе у 18,75% пациентов цвет зубов изменился на один тон, а у 81,25% - на два тона.

В I подгруппе пациентов исследуемой группы число пациентов по цвету зуба оказалось 91,37% случаев (изменение на два тона) и 21,37% случаев (изменение на один тон). У 10,34% пациентов отмечался небольшой дефект пломбы, а в 34,48% случаях - микротрещина. Подобный результат получили среди пациентов второй подгруппы. В этой подгруппе число пациентов при изменении на два тона составило 28,69%, а изменение на один тон - у 13,04%. У 6,89% пациентов на рентгенограмме обнаружилась микротрещина, а при рассмотрении орал-камерой в обоих случаях у 6,89% отмечался дефект пломбы. Спустя год, ни на одной из рентгенограмм исследуемых пациентов не отмечались резорбционные изменения, что указывает на адекватность проведенного лечения.

Результаты проведенных нами исследований показывают, что в исследуемой группе, в которой после отбеливания использовали антиоксидант - 10% Sodium Ascorbate, в период 6-месячного наблюдения при визуальных и рентгенологических исследованиях никаких изменений не обнаружено. Незначительные изменения отмечены спустя год в случаях использования Endoperox-Pate (у 12% пациентов зафиксирован незначительный дефект пломбы). В обеих подгруппах контрольной группы результаты исследования отличались от таковых исследуемой группы. Среди пациентов данной группы уже в период 6-месячного наблюдения, в результате визуального и рентгенологического исследования зафиксировались те изменения, которые, по нашему мнению, являются результатом воздействия пероксидов, оставшихся в тканях зуба после эндоотбеливания. Несмотря на то, что среди пациентов контрольной группы зубы пломбировали спустя неделю после эндоотбеливания, пероксиды,

оставшиеся в глубине тканей зубов, способствовали снижению адгезивности и, соответственно, образованию микротрещин. Эти изменения выявились в результате рентгенологического исследования. В исследуемой группе, под воздействием антиоксидантов на ткани зуба, наблюдалась нейтрализация осевших

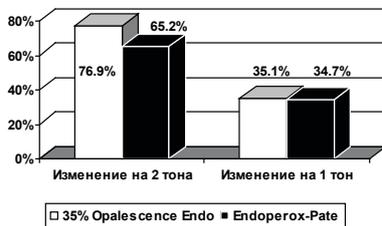


Диаграмма 1. Показатели пациентов контрольной группы спустя неделю после эндоотбеливания

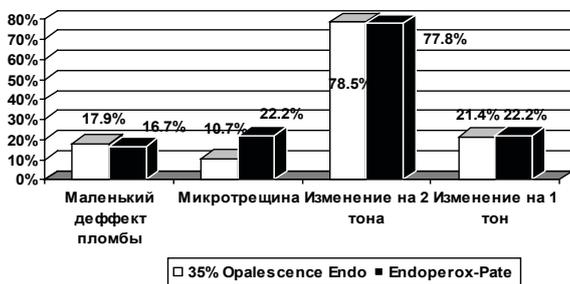


Диаграмма 3. Показатели пациентов контрольной группы спустя 6 месяцев после эндоотбеливания



Диаграмма 5. Показатели пациентов контрольной группы спустя год после эндоотбеливания

Результаты проведенных нами исследований находятся в унисоне с биохимическими процессами, протекающими в костной ткани зуба. Свободнорадикальное окисление является следствием множества заболеваний. В наблюдаемой нами исследуемой группе до лечения в дентине, очевидно, происходило свободнорадикальное окисление, характеризующееся цепными реакциями, которые могут вызывать повреждение остеобластов, перекисное окисление тиозифириных связей гликозаминогликанов и хондроитинсульфатов, входящих в состав дентина.

Указанный процесс, с одной стороны, может вызвать инактивацию транспортной АТФ-азы кальция, что, в свою очередь, препятствует выделению ионов кальция, повреждает клетки, а появившиеся в дентине тиольные группы вызывают образование пор в мембране. Таким путем в клетку входит натрий и выделяется калий. Последнее обуславливает повышение проходимости

пероксидов. Исходя из этого, в этой группе осложнения, появившиеся после отбеливания, не обнаружены. В то же время, по сравнению с эталоном цвета по шкале Vita, наиболее устойчивый результат получен при использовании 35% Opalescence Endo, чем Endoperox-Pate (диаграмма 1,2,3,4,5,6).

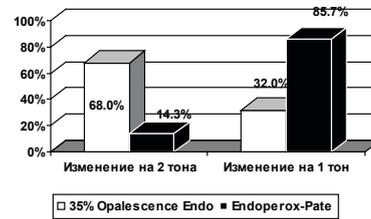


Диаграмма 2. Показатели пациентов исследуемой группы спустя 3 дня после эндоотбеливания



Диаграмма 4. Показатели пациентов исследуемой группы спустя 6 месяцев после эндоотбеливания

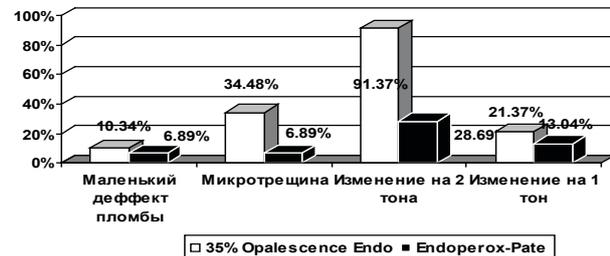


Диаграмма 6. Показатели пациентов исследуемой группы спустя год после эндоотбеливания

в мембране дентина водорода и ионов кальция, что, в свою очередь, препятствует процессу минерализации зуба. С другой стороны, образование пор в мембране митохондрии, по всей вероятности, вызывают понижение интенсивности митохондрического дыхания, что препятствует окислительному фосфорилированию и появлению макроэргических соединений, обуславливающих оксидационный стресс. Блокирование окислительно-восстановительных процессов в дентине, на наш взгляд, обусловлено падением активности ферментов пролилгидроксилазы и лизилгидроксилазы в биосинтезе коллагена. Коферментом этих ферментов является аскорбиновая кислота (С витамин). При обработке дентина антиоксидантом блокируется появление свободных радикалов, что обусловлено механизмом действия 10% Sodium Ascorbate. Он участвует в окислительно-восстановительных процессах и обеспечивает нормальное функционирование тканей. Витамин С защищает белки от окисления активной SH-

группы, появившиеся в тканях дентина при окислении гликозаминогликанов. Таким образом, происходит вытеснение воды из пор дентина, вследствие чего открываются полости. Соответственно, увеличивается адгезивность пломбы. Вышеизложенное подтверждается исследованиями, проведенными электронным микроскопом.

Исходя из этого, можно заключить, что воздействие антиоксидантов улучшает процесс микроциркуляции, происходящий в зубах и дыхательную цепь, что способствует увеличению адгезивности, обеспечивая появление мощного переходного гибридного слоя. Последнее создает тесный контакт между пломбой и зубом, исключая появление микропространства и, соответственно, вторичного кариеса. В результате достигается микропрочность твердых тканей этих зубов; края зубов не нуждаются в дополнительном инструментальном финировании и их цвет с эстетической точки зрения удовлетворителен.

Вышеизложенное позволяет считать перспективным использование антиоксиданта в практике эндоотбеливания девитальных зубов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braun J. Aesthetic treatment of devital teeth rebuilding strength and shade from within. *Dent Today* 2002; 21:44-6,48-9.
2. Clark EB, The Clark Tooth Color System, Parts 1& 11. *Dent Mag Oral Top* 1933; 50: 139-52; 249-58.
3. Dieshman MV, Corvey DA, Baughan LW, The effects of peroxide bleaching on composite to enamel bond strength. *Dent Mater* 1994; 10:33-6.
4. Feinman RA, Goldstein RE, Garber DA, Bleaching Teeth. Chicago: Quintessence, 1989: 84-96.
5. Goldstein RE, Garber DA, Complete Dental Bleaching. Chicago, IL: Quintessence, 1995.
6. Haywood VB, Leech T, Haymann HO et al, Nightguard vital bleaching: Effects on enamel surface texture and diffusion. *Quintessence Int.* 1990; 21:801-6.
7. MacIsaac AM, Hoen CM, Intracoronary bleaching: Concerns and considerations. *J Canad Dent Assoc* 1994; 60:57-64.
8. Miara P, Aesthetic treatment of discoloration of non-vital teeth. *Pract Periodont Aesthet Dent* 1995; 7:79-84.
9. Nathoo SA, Richter R., Smith SF, Zhang YP, Kinetics of carbamide peroxide degradation in bleaching trays. *Dent Res.* 1996; 75:286.
10. Poyser NJ, Keller MG, Briggs PF, Managing discoloured non-vital teeth: the inside/outside bleaching technique. *Dent Update* 2004; 31:204-10;213-4.
11. Rotstein I, Mor C, Friedman S, Prognosis of intracoronary bleaching with sodium perborate preparation in vitro: 1-year study. *J Endodont.* 1993; 19:10-12.
12. Sieber C, Voyage: Visions in Color and Form. Chicago, IL: Quintessence 1994.
13. Steiner DR, West JD, A method to determinate location and shape of an intracoronary bleach barrier. *J Endodont.* 1994; 20:304-6.
14. Steiner DR, West JD, Bleaching pulpless teeth. In: Goldstein RE, Garber DA (ed) Complete Dental Bleaching. Carol Stream, IL: Quintessence 1995:101-36.
15. Tanizawa Y, Reaction characteristics of a tooth-bleaching agent containing H₂O₂ and NaF: in vitro study of crystal structure change in treated hydroxyapatite and chemical states of incorporated fluorine. *J Cosmet Sci.* 2005; 56:121-34.
16. Touati, P. Miara, Esthetic dentistry and ceramic restorations. *Martin Dunitz* 2004; 93-103.
17. Türkün M. Türkün LS, Effect of nonvital bleaching with 10% carbamide peroxid on sealing ability of resin composite restoration. *International Endodontic Journal* 2004; 37 (1): 52-60.

SUMMARY

INFLUENCE OF ANTIOXIDANT THERAPY ON TEETH FIRM TISSUES AFTER ENDOBLEACHING

Kobakhidze G., Vadachkoria N., Manjavidze N.

Dental Clinic «Royal dent», Tbilisi, Georgia

By endobleaching in the issue of peroxide penetration, extensively decreases adhesion of teeth tissues in dentinal canalculus that in turn, demands to delay for some days the procedure of restoration by a filling. And it is inconvenient enough for patients. Proceeding from carried out researches, it is possible to consider the best way out an antioxidants usage after bleaching. Under their influence, the peroxide sedimentary layer against the firm tooth tissue is neutralized much more quickly. Antioxidants influence improves the microcirculation process passing in teeth, and also a respiratory chain that causes increase in adhesiveness, therefore appears a powerful transitive hybrid layer. The last, creates close contact between a filling and a tooth, and also excludes occurrence of microspacing and, accordingly, secondary caries. It is received micro strength of these teeth firm tissues, teeth edges do not require in additional tool finishing and their color from the aesthetic point of view is satisfactory.

The aforesaid enables us to consider the antioxidant usage in endobleaching practice of devital teeth as a perspective direction.

Key words: antioxidants, bleaching, filling, tooth.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ТВЕРДЫЕ ТКАНИ ЗУБОВ ПОСЛЕ ЭНДОТ-БЕЛИВАНИЯ

Кобахидзе Г.Г., Вадачкория Н.Р., Манджавидзе Н.А.

Клиника «Royal dent», Тбилиси, Грузия

В каналах дентина при эндоотбеливании в результате пенетрации пероксидов в значительной степени снижается адгезия тканей зубов, что, в свою оче-

редь, диктует необходимость отсрочки на несколько дней процедуры реставрации пломбой, что создает неудобства для пациентов. Исходя из результатов проведенных нами исследований, лучшим средством выхода из положения является использование после отбеливания антиоксидантов, под воздействием которых осадочный слой пероксидов на твердые ткани зуба намного быстрее нейтрализуется. Воздействие антиоксидантов улучшает процесс микроциркуляции, проходящих в зубах и дыхательную цепь, обеспечивая тем самым, увеличение адгезивности, в результате чего появляется мощный переходный

гибридный слой. Последнее создает тесный контакт между пломбой и зубом и исключает появление микропространства и, соответственно, вторичного кариеса. В результате достигается микропрочность твердых тканей этих зубов, края зубов не нуждаются в дополнительном инструментальном финировании и их цвет с эстетической точки зрения удовлетворителен.

Вышеизложенное дает нам право считать перспективным и рекомендовать использование антиоксиданта в практике эндоотбеливания девитальных зубов.

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алиев Д.А., Азизов В.А., Садыгова Т.А., Зейналов Р.С., Мусаев И.Н.

*Национальный центр онкологии Азербайджанской Республики;
Азербайджанский медицинский университет*

Многочисленные экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования убедительно свидетельствуют о ключевой роли дислипидопротеинемий в патогенезе большого числа социально-значимых заболеваний [2,3,6]. При раке молочной железы (РМЖ) дислипидопротеинемия связана, прежде всего, с нарушением гормональной регуляции метаболических процессов и является одним из факторов развития сосудистых осложнений, определяя тяжесть течения заболевания [1,7].

Прогрессирующая утрата гормональной активности является причиной нарушений липидного спектра, таких как рост показателей общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов, что, несомненно, влияет на увеличение риска развития заболеваний ССС. Наряду с изменениями липидного профиля, происходят изменения в сосудах: снижается продукция простациклина, увеличивается уровень эндотелина, снижается эндотелиально зависимая вазодилатация. В дальнейшем возрастает артериальное давление (АД) и масса тела, происходит перераспределение подкожной жировой клетчатки, изменение чувствительности к инсулину, нарушается метаболизм глюкозы.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о широкой распространенности нарушений липидного обмена у больных РМЖ, связанных, прежде всего, с нарушением гормональной регуляции метаболических процессов [1,4,8].

Целью данного исследования явилось определение влияния гормонотерапии на состояние липидного обмена больных раком молочной железы.

Материал и методы. В рандомизированное исследование включена 451 больная диссеминированным РМЖ, при этом гормонотерапию тамоксифеном (20 мг) проводили 117-и больным, оремифеном (60 мг) – 115-и, торемифеном (240 мг) – 106-и, летрозолом (2,5 мг) – 113-и больным.

Определение показателей липидного спектра крови производилось с помощью стандартных наборов на программируемом биохимическом фотометре FP-901M (Labsystems, Финляндия). Липопротеидограмма включала в себя показатели общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, коэффициента атерогенности. Для оценки показателей липидного спектра крови (общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП, ТГ) использовали критерии комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, секция атеросклероза (2004г.). Нами учитывались концентрации липопротеинов 6-и основных подклассов (2 субфракции ЛПВП, 2 субфракции ЛПНП и 2 субфракции ЛПОНП) и величина таких интегральных показателей, как общий холестерин и общие триацилглицериды. Рассчитывали также отношение общих фосфолипидов к общему холестерину и индекс атерогенности. Индекс атерогенности рассчитывался как отношение (ОХС-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП,

где ОХС – общий холестерин, а ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности. Проводился биохимический анализ крови, забранной путем пункции локтевой вены натощак, с 8.00 до 8.30 утра после 14-часового голодания. [5]

Результаты и их обсуждение. Для определения дислипидемических изменений, как факторов риска развития атеросклероза, нами рассчитывался уровень общего холестерина, триглицеридов, а также липопротеидов низкой и высокой плотности как до начала проводимой гормонотерапии, так и через 3, 6, 12 месяцев. На основании полученных показателей рассчитывался индекс атерогенности, как определитель одного из факторов риска развития возможной сердечнососудистой патологии. Результаты определения изменений со стороны липопротеидового спектра до начала гормонотерапии (ГТ), в зависимости от выбранного метода лечения представлены на диаграмме 1. Как известно, соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов в норме не должно превышать 3,5. Индекс атерогенности свыше 4-х указывает на высокий риск развития атеросклероза. Так, до начала ГТ наибольший индекс атерогенности (5,5) наблюдался у пациенток в группе, получавших летразол 2,5 мг; наименьший – в группе пациенток, получавших тамоксифен 20 мг.

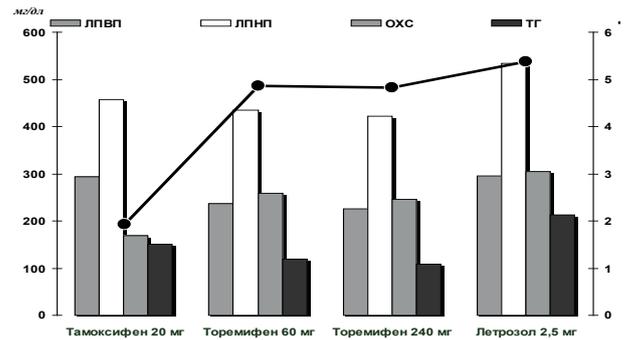


Диаграмма 1. Результаты исследования липопротеинового спектра сыворотки крови у больных РМЖ

Согласно предварительным данным, у больных, получающих торемифен 60мг, липопротеиновый спектр сыворотки крови характеризовался повышением концентрации общего ХС, изменением субфракционного состава ЛПВП и повышением индекса атерогенности. Пациенты, получающие торемифен 240 мг характеризовались более выраженными и разнообразными отклонениями показателей липидного обмена: повышение содержания общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови наряду со снижением концентрации ХС ЛПВП. Изменение показателей липидного спектра в зависимости от проводимой ГТ представлены на диаграмме 2.

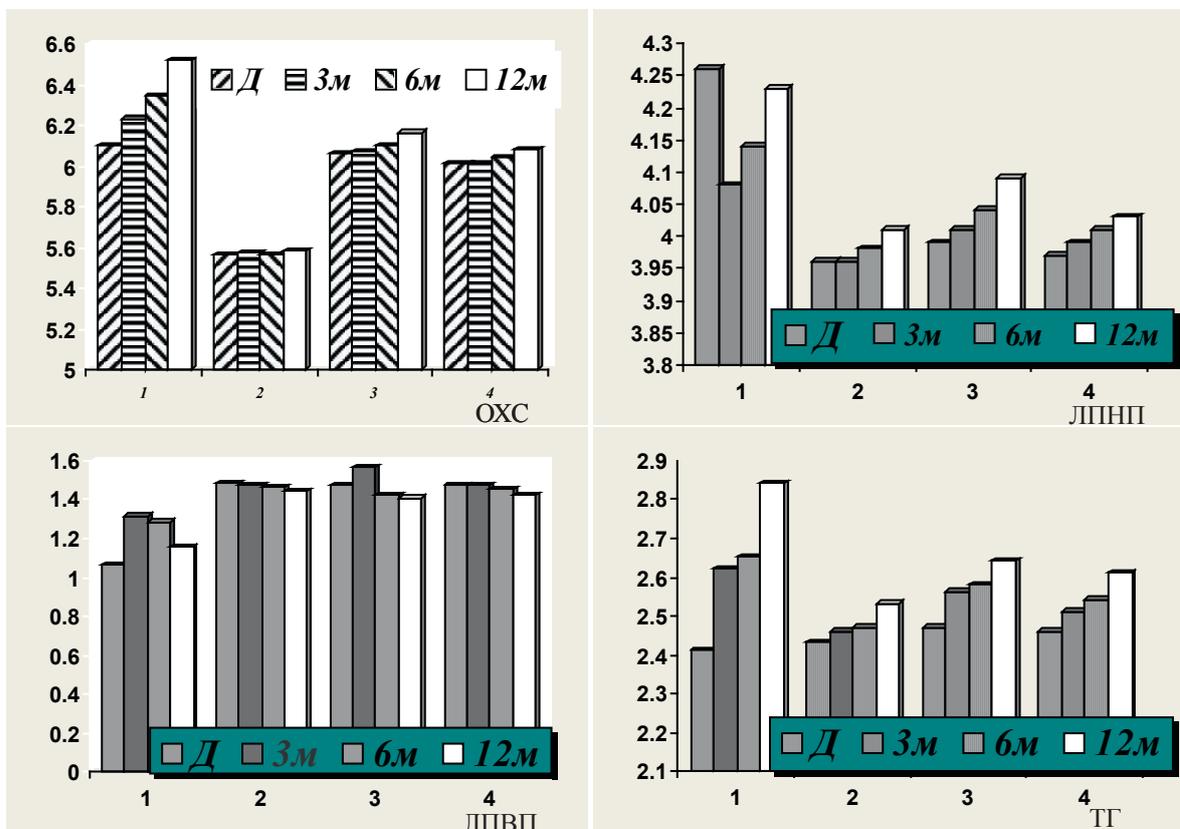


Диаграмма 2. Изменение показателей липидного обмена в зависимости от проводимой терапии
1 - тамоксифен 20 мг; 2 - торемифен 60 мг; 3 - торемифен 240 мг; 4 - летрозол 2,5 мг

Как видно из диаграммы 2, спустя 12 месяцев после начала гормонотерапии, у больных, получающих торемифен 60 мг, липопротеиновый спектр сыворотки крови характеризовался повышением концентрации общего ХС, изменением субфракционного состава ЛПВП и повышением индекса атерогенности. Пациенты, получающие торемифен 240 мг, характеризовались более выраженными и разнообразными отклонениями показателей липидного обмена: повышение содержания общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови наряду со снижением концентрации ХС ЛПВП.

Механизмы развития гиперхолестеринемии связаны с нарушением гормональной регуляции. При этом инсулярная недостаточность проявляется не только в нарушении углеводного и жирового обменов, но и активацией контринсулярных гормонов. Гипертриглицеридемия сопряжена с повышением содержания ЛПОНП. У пациентов, получающих тамоксифен 20 мг, в сыворотке крови было обнаружено увеличение концентрации всех подфракций ЛПОНП.

Так, содержание ЛПОНП₁ у больных, получающих тамоксифен 20 мг, превышало соответствующий показатель больных, получающих торемифен 240 мг в 1,8 раз ($p < 0,01$), а концентрация ЛПОНП₂ была выше в 2,2 раза ($p < 0,001$). При изучении корреляционных связей показателей липидного спектра крови выявлены прямые корреляционные зависимости уровней ОХС, ХС ЛПНП, ИА с уровнем артериального давления, частотой сердечных сокращений, увеличением полостей сердца.

В группах, получающих гормонотерапию торемифеном 60 мг и летразолом 2,5 мг, существенных изменений со стороны липидного обмена не наблюдалось.

Уровень ОХС и ХС ЛПНП коррелировал с уровнем фибриногена ($r = +0,34$ и $r = +0,39$ при $p < 0,05$, соответственно).

Таким образом, клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о влиянии гормонотерапии на развитие дислипидопротеинемий у больных РМЖ, что, в свою очередь, может привести к развитию сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных, усугубляя тяжесть течения основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. Возможности современной эндокринной терапии опухолей. М.: Просвещение; 2000: 208.
2. Дзяк Г.В., Крыжановская Н.К. Дисметаболический постменопаузальный синдром. Журнал Академии медицинских наук Украины 2006; 3: 485-495.

3. Лупанов В. П. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ИВС у женщин. Терапевтический архив 2004; 4: 82-88.
4. Поддубная И.В., Аркадьева Т.В. Фармакоэкономика в онкологии. Методика и особенности использования 2003; 80.
5. Чазов Е.И. Факторы риска атеросклероза и ишемической болезни сердца. Вопросы профилактики // Болезни сердца и сосудов. М.: Медицина 1992; 2: 55-178.
6. Davidson NE: Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 67-71.
7. Easton D, Ford D, Bishop D. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA 1 mutation carriers. Am J Hum Genet 2003; 5: 265-271.
8. Osborne K. Endocrine Responsiveness: understanding how progesterone receptor can be used to select endocrine therapy. The breast, primary therapy of early breast cancer 2005; 5.

SUMMARY

LIPID METABOLISM DISORDERS AT THE BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING HORMOTHERAPY

Aliyev J., Azizov V., Sadigova T., Zeynalov R., Musayev I.

Scientific centre of oncology of Azerbaijan Republic Azerbaijan Medical University

The main purpose of this research was to study the impact of hormonotherapy on changes of the lipid metabolism in patients with breast cancer. 451 breast cancer patients were under investigation. Depending on the treatment method, all patients were divided into four groups. The first group was composed of 117 patients who received hormonotherapy consisting of tamoxifen 20 mg/day; the second group was composed of 115 patients who received Toremifen 60 mg/day; The third group was composed of 106 patients who received Toremifen 240 mg/day; The fourth group consisted of 113 patients who received Letrozol 2,5 mg/day. To determine of lipid metabolism disorders, we estimated cholesterol fractions, triglycerides and high and low density lipoproteins both prior to the beginning of hormonotherapy, and in 3, 6, 12 months. After 12 month of hormonotherapy with Tamoxifen 20 mg/day all fractions of very low density lipoproteins were increased. Patients treated with Toremifen 240 mg/day demonstrated increase of total cholesterol and triglycerides in blood and decrease of concentration of high density lipoproteins. In the groups of patients who were treated with Toremifen 60 mg/day and Letrozol 2,5 mg/day any considerable disorders of lipid metabolism was not observed. It is concluded that hormotherapy of the breast cancer may lead to the disorders of lipid metabolism, which may also lead to disorders of heart-vascular system.

Key words: lipid metabolism, hormonotherapy, breast cancer.

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алиев Д.А., Азизов В.А., Садыгова Т.А., Зейналов Р.С., Мусаев И.Н.

Национальный центр онкологии Азербайджанской Республики; Азербайджанский медицинский университет

Основной целью данного исследования является изучение возможных изменений со стороны липидного обмена у больных раком молочной железы, получающих гормонотерапию. Основанием для данного исследования были клинические материалы о результатах обработки и динамического наблюдения 451 больной раком молочной железы. В зависимости от метода используемой гормонотерапии (ГТ) все пациенты были разделены на четыре группы: тамоксифен (20 мг) принимали 117 пациенток, торемифен 60 мг - 115, торемифен 240 мг - 106, летрозол 2,5 мг-113 пациенток. Для выявления нарушений липидного метаболизма мы определяли фракции

холестерина (ХС), триглицериды, а также липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) до начала гормонотерапии, а также через 3, 6, 12 месяцев после проведения гормонотерапии. После 12-месячного курса гормонотерапии, у пациенток, получающих тамоксифен 20 мг, в сыворотке крови было обнаружено увеличение концентрации всех подфракций ЛПОНП.

Пациенты, получающие торемифен 240 мг, характеризовались более выраженными и разнообразными отклонениями показателей липидного обмена: повышение содержания общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови наряду со снижением концентрации ХС ЛПВП.

В группах больных, получающих гормонотерапию торемифеном 60 мг и летрозолом 2,5 мг, существенных изменений со стороны липидного обмена не наблюдалось.

Таким образом, данные проведенного исследования свидетельствуют о влиянии ГТ на развитие дислипотеинемии у больных РМЖ, что, в свою очередь, может привести к развитию сердечно-сосудистой патологии.

ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY: ECHOCARDIOGRAPHIC DIAGNOSTIC MARKERS

Katamadze N., Kiknadze M.

Department of Internal Medicine N2, Tbilisi State Medical University, Georgia

The term ischemic cardiomyopathy (ICMP) is currently applied to patients with significantly impaired left ventricular (LV) dysfunction (LV ejection fraction ≤ 35 to 40 %) that results from coronary artery disease. There are two main pathogenetic mechanisms, which are importantly distinguished by the possibility of corrective therapy: irreversible loss of myocardium due to prior myocardial infarction (MI) with ventricular remodeling. Recovery of myocardial function in such patients cannot be achieved by coronary revascularization since the infarcted tissue is not viable.

At least partially reversible loss of contractility due to reduced function of ischemic but still viable myocardium, which can be detected on imaging studies. Hibernating myocardium is typically used interchangeably with viable myocardium. However, by strict definition, the term hibernating myocardium refers to contractile dysfunction in viable myocardium that improves after revascularization or perhaps medical therapy [3,4,8].

More than 50% of patients with heart failure (HF) have ischemic heart disease [5,6]. The significant increase in the prevalence, morbidity and mortality of ICMP has made this disease a major public health problem and economic impact [9]. Multiple clinical trials of pharmacologic therapy completed during the past 15 years (the majority of patients entered into trials were middle-aged white men) have shown a substantial reduction in mortality for patients with coronary disease and severe LV dysfunction [2,7]. The unsatisfactory prognosis of ICMP is associated with progression of symptoms, progressive left ventricular remodeling and unacceptably high intermediate-and long-term mortality rates [7]. Exact estimation of parameters of LV systolic and diastolic function enables to choose the optimal treatment for ICMP. Few articles are dedicated to ICMP. ICMP is referred to during the diseases, which causes dilatation of LV and sustained HF. Echocardiographic parameters of intracardial hemodynamic are strongly correlated with angiographic indicators [1,6].

Purpose of the pilot study was to reveal structural and functional features of the heart at different severity levels of ICMF.

women (average age 62,63±13,11) and 20 healthy persons (control group). Heart infarction (HI) was recorded in all affected patients' anamneses. Patients affected with chronic aneurism of LV were not covered in the study. Chronic heart insufficiency of functional group II-III (NYHA) was observed in all patients.

Material and methods. 62 patients affected with ICMF have been involved in our study: 9 men (15%), 51 (85%)

Table. General intracardial hemodinamical indices in patients with ICMF

Indicator	Control group (n=20)	Patients with ICMF (n=62)		
		EF<30% (n=22)	EF - 30%-40% (n=30)	EF>40% (n=30)
FDS LV, mm	48,9±1,7	64,5±6,8 P<0,001	58,1±7,4 P<0,001/P ₁ <0,01	52±6,77 P<0,05/P ₁ <0,001/P ₂ <0,05
FDSILV, cm/m ²	2,72±0,05	3,46±0,48 P<0,001	3,08±0,38 P<0,001/P ₁ <0,01	2,87±0,44 P>0,05/P ₁ <0,01/P ₂ >0,05
FSS LV, mm	33,4±1,4	51,64±8,71 P<0,001	43,6±7,9 P<0,001/P ₁ <0,01	40±7,78 P<0,001/P ₁ <0,01/P ₂ >0,05
FSSI LV, cm/m ²	1,9±0,6	2,69±0,56 P<0,001	2,25±0,6 P<0,05/P ₁ <0,05	2,21±0,4 P<0,05/P ₁ <0,05/P ₂ <0,05
FDV LV, ml	129,5±5,15	218,4±48,17 P<0,001	169,7±49,64 P<0,001/ P ₁ <0,001	132,6±36,63 P<0,05/P ₁ <0,001/ P ₂ <0,05
FDVILV, ml/m ²	73,6±4,4	117±24,4 P<0,001	88,47±22,58 P<0,01/P ₁ <0,001	72,4±21 P<0,05/P ₁ <0,001/P ₂ >0,05
FSV LV, ml	55,3±4,02	125,7±52,8 P<0,001	87,8±35,94 P<0,001/P ₁ <0,01	73,3±29,93 P<0,01/P ₁ <0,01/P ₂ >0,05
FSVI LV, ml/m ²	31,4±2,5	66,64±27,5 P<0,001	45,8±17,67 P<0,001/P ₁ <0,01	42±15,97 P<0,01/P ₁ <0,05/P ₂ >0,05
RSPW, mm	<0,45	0,33±0,07	0,37±0,07	0,41±0,09
MM LV, g	208±6	351,3±75,6 P<0,001	304,6±70,04 P<0,001/P ₁ <0,05	244±42,81 P<0,001/P ₁ <0,001/ P ₂ <0,05
MMI LV, g/m ²	118±9,4	190,8±48,3 P<0,001	161,6±32,67 P<0,001/P ₁ <0,05	140,4±30,37 P<0,01/P ₁ <0,01/ P ₂ <0,05
EF, %	62,2±3,9	22,41±3,32 P<0,001	34,2±3,38 P<0,001/P ₁ <0,001	50,3±5,25 P<0,001/P ₁ <0,001/P ₂ <0,001
FS, %	32,4±1,26	19,6±7,9 P<0,001	22,3±9,03 P<0,001/P ₁ >0,05	23,32±9,3 P<0,001/P ₁ >0,05/P ₂ >0,05
ILC	1,0	1,6±0,06	1,5±0,04	1,3±0,03
E, cm/s	80±5	110±11 P<0,001	94±7,2 P<0,001/P ₁ <0,001	63±4,02 P<0,001/P ₁ <0,001/P ₂ <0,001
A, cm/s	65±4	40±5 P<0,001	67±6 P>0,05/P ₁ <0,001	66±5 P>0,05/P ₁ <0,001/P ₂ >0,05
E/A	1,29±0,07	2,69±0,38 P<0,001	1,49±0,12 P<0,001/P ₁ <0,001	0,95±0,06 P<0,001/P ₁ <0,001/P ₂ <0,001
DTE, ms	180±6	119±5 P<0,001	125±4 P<0,001/P ₁ <0,001	142±4 P<0,001/P ₁ <0,001/P ₂ <0,001
IRT, ms	79±4	61±6 P<0,001	67±5 P<0,001/P ₁ <0,001	95±5 P<0,001/P ₁ <0,001/P ₂ <0,001

Remark: P<0,001 – high significance, P<0,01 – moderate significance, P<0,05 – low significance; P>0,05 – indices differences are significant

Depending on the LV systolic dysfunction, the patients were randomized into three groups: I group - patients with expressed reduction of the left ventricle ejection fraction (EF<30%), II

group – patients with systolic dysfunction of average severity (EF 30-40%), III group – patients with moderately expressed reduction ejection fraction of LV (EF<40-50%).

Echocardiography was conducted according to the general methodology. The following two-dimensional echocardiographic indicators have been measured: final diastolic (FDV) and final systolic (FSV) volumes, ejection fraction (EF), myocardial mass (MM), index of FDV/MM and index of local contractility (ILC). Final diastolic (FDS) and final systolic (FSS) sizes, as well as fractional shortening (FS), relative thickness of posterior wall of LV (RTPW LV), thickness of interventricular septum (TIVS) and posterior wall (TPW) were measured in M-regime.

The LV diastolic function was measured with the help of impulse Doppler-echocardiography. Transmitral blood flow was evaluated on the basis of the following indicators: maximal rate of early (E) and late (A) diastolic filling of LV, the ratio of the indicators (E/A), early diastolic filling deceleration time (DTE) and isovolume relaxation time of LV (IRT).

Results and their discussion. FDS, FSS, FDV and FSV of patients affected with ICMP were significantly high in relation with the same indicators of healthy persons. As for EF and FS, they were significantly decreased in relation with same indicators of healthy persons ($p < 0,001$). Maximal levels of FDS, FSS, FDV and FSV LV ($64,5 \pm 6,8$ mm; $51,64 \pm 8,71$ mm; $218,4 \pm 48,17$ ml; $125,7 \pm 52,8$ ml) and minimal levels of EF ($22,41 \pm 3,32\%$) and FS ($19,6 \pm 7,9\%$) were observed in patients of I group (EF $< 30\%$), and significant intra-group differences were estimated in the most cases (table). MM LV and myocardial mass indices (MMI LV) ($351,3 \pm 75,66$ g; $304,6 \pm 70,04$ g; $244 \pm 42,81$ g and $190,8 \pm 48,28$ g/m²; $161,6 \pm 32,67$ g/m²; $140,4 \pm 30,37$ g/m²) in all patients were significantly different between the affected and the healthy patients (208 ± 6 g and $118 \pm 9,4$ g/m²; $p < 0,001$). The significant intra-group differences ($p < 0,05$) were also detected. RTPW indices ($0,33 \pm 0,07$ mm; $0,37 \pm 0,07$ mm; $0,41 \pm 0,09$ mm) showed significant decrease in comparison with the control group.

During the study of parameters of LV diastolic function, a significant decrease in ratio E/A ($0,95 \pm 0,06$; $p < 0,001$) in ICMP patients with EF $> 40\%$ (I type diastolic dysfunction) was observed in comparison to the same indicators of the healthy persons ($1,29 \pm 0,07$). On this background, significant intra-group differences in all three groups (table) were revealed. Significant elevation of diastolic early filling rate (E) (110 ± 11 cm/s) and decrease in diastolic late filling rate (A) (40 ± 5 cm/s) were observed in ICMP patients with EF $< 30\%$. Transmitral blood flow has a pseudonormal character and it develops the disturbance of the LV diastolic function type II or restrictive type (E/A $> 2,7$).

For estimation of echocardiographic parameters of ICMP we were oriented to the echo index of Kerens proposed for evaluation of expression of LV late remodeling. After complementing this parameter with EF $< 50\%$, the following echocardiographic criteria parameters for ICMP have been

established: FDS LV more than 52 mm, EF – less than 50%, FS – less than 19%. In patients with Heart ischemic disease with the prevalence of at least three components, formation of Echo-index is considered to be of a high probability.

Conclusions:

1. In patients with ICMP detected LV eccentric hypertrophy- remodeling of LV type II: indicators of MM LV are elevated, and relative thickness of posterior wall is less than 0,45 mm.
2. Echocardiographic parameters at ischemic cardiomyopathy: FDS LV – more than 52 mm, FDV LV – more than 133 ml, MMI LV – 140 g/m², FS less than 23%, index of local contractility – more than 1,3.
3. The following echocardiographic indicators are characteristic for severe form of ICMP: FDS LV – more than 64 mm, FDV LV – more than 218 ml, MMI LV – 190 g/m², EF- more than 22%, FS less than 19%, index of local contractility – more than 1,6, E/A – more than 2,7.
4. During chronic heart failure in patients with ischemic diseases - elevated expression of diastolic dysfunction, EF- less than 50%, increased index of local contractility (> 1) – enables to diagnose ICMP.

REFERENCES

1. Bansch D., Antz M., Boczor S., Volkmer M. et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-1458.
2. Cleland JG, Charlesworth A, Lubsen J et al. A comparison of the effects of carvedilol and metoprolol on well-being, morbidity and mortality in patients with heart failure: a report from the carvedilol or metoprolol European trial (COMET). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1603-11.
3. Dzemali O., Zierer A., Risteski P., Bakhtiyar F., Kleine P., Moritz A. Coronary Artery Bypass and Surgical Left ventricular Remodeling for Heart Failure in patients with Ischemic Cardiomyopathy: Mid-Term Follow-up. *J Für Kardiologie*. 2008; 15(5-6):139-187.
4. Hoppe UC., Bohm M., Dietz R., et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. // *Z Kardiol* 2005; 94: 488-509.
5. Michele DB, Elisabetta L., Eleonora F et al. Surgical options in ischemic cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2004; 5(suppl 6):100-7.
6. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE et al. Left ventricular remodeling in the year following first anterior myocardial infarction: A quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Amer. Coll. Cardiol*. 1992; 19: 11-36.
7. Palazzoli A., Quatrini I, Veccahito L. et al. Left ventricular diastolic function improvement by carvedilol therapy in advanced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:563-8.
8. Swedberg K., Chelani J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
9. Yu-Xuan Chen, Yen Chang et al. Surgical Treatment for Heart Failure in Ischemic Cardiomyopathy. *Acta Cardiol Sin* 2008; 24: 92-6.

SUMMARY

ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY: ECHOCARDIOGRAPHIC DIAGNOSTIC MARKERS

Katamadze N., Kiknadze M.

Department Of Internal Medicine N2, Tbilisi State Medical University, Georgia

Purpose of the pilot study was to reveal structural and functional features of heart failure at different severity levels of ischemic cardiomyopathy (ICMP). 62 patients affected with ICMP have been involved in the study: 9 men (15%) and 51 (85%) women (average age 62,63±13,11). The control group was composed of 20 healthy persons. Heart infarction (HI) was recorded in all affected patients' anamnesis. Patients affected with chronic aneurism of left ventricular (LV) were not covered in the study. Chronic heart insufficiency of functional group II-III (NYHA) was observed in all patients. Depending on the LV systolic dysfunction, the patients were randomized into three groups: I group - patients with expressed reduction of the left ventricle ejection fraction (EF<30%), II group – patients with systolic dysfunction of average severity (EF 30-40%), III group – patients with moderately expressed reduction ejection fraction of LV (EF<40-50%).

The following echocardiographic criteria of ischemic cardiomyopathy have been established: final diastolic size of LV – more than 52 mm, final diastolic volume of LV – more than 133ml, index of LV myocardial mass – more than 140g/m², EF – less than 50%, fractional shortening (FS)– less than 23%, index of local contractility – more than 1,3. In Patients with ischemic disease at prevalence of at least three components, Echo-index of formation in considered as of high probability.

Key words: left ventricular function, LV systolic dysfunction, ischemic cardiomyopathy, heart failure, echocardiography.

РЕЗЮМЕ

ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: МАРКЕРЫ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Катамадзе Н.А., Кикнадзе М.П.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренней медицины №2

Проведено всестороннее эхокардиографическое изучение особенностей структурно-функциональных показателей сердца при ишемической кардиомиопатии различной степени тяжести. В исследование были включены 20 практически здоровых лиц и 62 пациента с ишемической кардиомиопатией. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: с умеренно выраженным снижением сократимости (фракция выброса - ФВ более 40%), систолической дисфункцией средней тяжести (ФВ - 30-40%) и выраженным снижением сократимости левого желудочка (ЛЖ) (ФВ менее 30%). Установлены ориентировочные эхокардиографические критерии ишемической кардиомиопатии: конечный диастолический размер ЛЖ – более 53 мм, конечный диастолический объем ЛЖ – более 133 мл, индекс массы миокарда ЛЖ – более 140 г/м², ФВ – менее 50%, FS - менее 23%, индекс локальной сократимости – более 1,3. У пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии не менее трех компонентов эхоиндекса формирование ишемической кардиомиопатии считается высоковероятным.

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ И ВНЕЗАПНАЯ КАРДИАЛЬНАЯ СМЕРТЬ

Абуладзе Г.В., Небиеридзе М.И., Абашидзе Р.И., Габарашвили Л.В., Квирквелия А.А.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили; НИИ кардиологии им. М. Цинамдзгвривили; Институт физиологии им. И. Берिताшвили

Внезапная кардиальная смерть (ВКС) является одним из значительных и нерешенных проблем современной кардиологии. Значимость вопроса внезапной смерти заключается в том, что общество теряет людей в возрасте 45-60 лет - в периоде максимальной физической, духовной и творческой активности.

Внезапная кардиальная смерть (SCD-Sudden Cardiac Death) определяется как естественная смерть, вызванная кардиальными причинами, которая характеризуется внезапной потерей сознания в течение 1-го часа после выявления острых клинических симптомов. Основной фактор дефиниции ВКС – ее

нетравматическая природа и внезапное и неожиданное развитие.

С высоким риском развития внезапной кардиальной смерти, в основном, ассоциированы желудочковые аритмии. Сведения о развитии ВКС вследствие закупорки коронарной артерии, встречаются с древних времен. Согласно немецкому египтологу Von Bissing, живописная сцена такой смерти изображена древнеегипетским скульптором на одном из барельефов каменной гробницы, относящейся к VI династии (2625-2475 гг. до н.э.) [4].

Более позднее документирование обнаружения атеросклеротических бляшек в сосудах египетских мумий [15] свидетельствуют о том, что ишемическая болезнь сердца действительно могла быть причиной ВКС еще во времена древнейших цивилизаций [11]. В работах некоторых авторов [2,14] показано существование связи между пароксизмальной желудочковой тахикардией и окклюзией коронарной артерии у человека в клинических условиях. Рядом авторов была открыта повышенная уязвимость ишемического миокарда в отношении электрической стимуляции [1,7,8,16]. Исследователи обнаружили, что ишемия, в результате окклюзии коронарной артерии, уменьшает величину тока, необходимого для инициации желудочковой фибрилляции (сниженный порог фибрилляции) и увеличивает период сердечного цикла, во время которого возникает фибрилляция («уязвимый период»). Nattis обнаружил существование двух отчетливо различающихся периодов (фаз) после окклюзии коронарной артерии, во время которой развиваются нарушения ритма желудочков. В первую, или раннюю фазу аритмия возникает в течение нескольких минут после окклюзии коронарной артерии и часто переходит в фибрилляцию желудочков. Вторая, т.е. поздняя фаза аритмии начинается спустя 6-8 часов после окклюзии и продолжается от 2-х до 4-х дней [5,6].

Этиологическими факторами, участвующими в изменении электрофизиологических свойств внезапно ишемизированных миокардиальных клеток, являются гипоксия, ацидоз, повышение внеклеточного уровня ионов калия и внутриклеточного уровня ионов кальция, истощение внутриклеточных запасов энергии и высвобождение катехоламинов и различных медиаторов. К электрофизиологическим последствиям различных, вызванных ишемией, воздействий на миокардиальные клетки относятся потеря мембранного потенциала покоя, изменение рефракторности и возбудимости, а также замедление проводимости с возможным включением различных механизмов автоматической инициации импульсов. Электрофизиологические аномалии в клетках ведут к развитию эктопической активности желудочков или желудочковой тахикардии, которая завершается фибрилляцией [3,9,12,13]. Следует отметить, что при постепенной окклюзии нисходящих ветвей левой коронарной артерии число желудочковых

фибрилляций меньше, чем при внезапной окклюзии той же артерии [3,9,10].

Географическая частота ВКС варьирует в зависимости от распространения коронарной болезни в разных странах. В США годовой показатель ВКС составляет от 200 тыс. до 450 тыс. Частота этой патологии в Европе такая же как в США, с соответствующими географическими вариациями. В западных странах коэффициент ВКС колеблется в пределах от 0,36 до 1,28 на 1000 ед. населения ежегодно. 50% случаев коронарной смерти, развившихся в течение 1-го часа, остаются нераспознанными.

Учитывая большую распространенность скрытых нарушений ритма желудочков, выявляемых с помощью суточного мониторирования ЭКГ среди общей популяции, в том числе и среди практически здоровых лиц, представляется сложным решение вопроса о взаимосвязи между атеросклеротическим поражением коронарных артерий, нарушениями сократительных свойств миокарда и аритмиями. Наиболее часто желудочковая экстрасистолия обнаруживается у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), реже – при других поражениях и только у 24% практически здоровых лиц. У больных с поражениями нескольких коронарных артерий желудочковые экстрасистолы выявляются чаще и имеют более высокие градации, чем у больных с поражениями только одной артерии. Частота выявления желудочковых экстрасистол зависит как от числа пораженных артерий, так и от степени выраженности их стеноза. Наихудший прогноз жизни наблюдается у больных ИБС с комбинацией следующих факторов: сложные формы желудочковых экстрасистол, две и более зоны дискинезии в левом желудочке и резко выраженные стенотические поражения коронарных артерий. Частые и высокие градации желудочковых экстрасистол (парные, залповые и ранние), желудочковая тахикардия с наибольшей специфичностью характерны для больных с плохим прогнозом. Стойкая желудочковая тахикардия (ЖТ – VT) – это два или более последовательных, залповых сокращения желудочков, длительностью 30 секунд. ЖТ является кардиальной аритмией с регулярными сокращениями более 100 в минуту. Пробежки нестойкой и стойкой желудочковой тахикардий определяются, как показатель высокого риска потенциальной летальности для всех пациентов, кроме больных без структурных повреждений сердца. Пациенты с кардиомиопатией или ишемической болезнью сердца и низким уровнем фракцией выброса представляют группу высокого риска.

Желудочковые тахикардии классифицируются следующим образом:

Мономорфная ЖТ – нестойкая ЖТ с однородными QRS комплексами.

Полиморфная ЖТ – нестойкая ЖТ с меняющейся морфологией QRS комплексов.

Стойкая ЖТ – характеризуется последовательностью желудочковых комплексов с частотой выше ста в минуту, нуждается в прекращении ввиду гемодинамических осложнений.

Мономорфная ЖТ – тахикардия со стабильной морфологией QRS комплексов.

Полиморфная ЖТ – тахикардия с мультиформной морфологией QRS комплексов.

Torsades de pointes – тахикардия, ассоциированная с удлинённым интервалом QT.

Реципрокная (риэнтральная) тахикардия Гиссоваго пучка – ЖТ, которая развивается риэнтральным механизмом Гис-Пуркинье, часто встречается на фоне кардиомиопатии.

Фибрилляция желудочков – характеризуется нерегулярным желудочковым ритмом частотой 300 и более в минуту; не фиксируется ни предсердная, ни желудочковая активность.

Самым частым нарушением ритма сердца является желудочковая экстрасистолия. Клиническая значимость этой аритмии определяется характером основного заболевания, тяжестью органического повреждения миокарда и степенью снижения сократительной способности сердечной мышцы.

ЭКГ-диагностика ЖТ основывается на регистрации сердечного ритма выше 100 сокращений в минуту и характеризуется уширенными QRS комплексами. Ритм при этом, в основном, регулярен, развивается внезапно. При наличии непароксизмальных форм развитие аритмии может быть постепенным. Пароксизмальная ЖТ, в большинстве случаев, индуцирована преждевременными желудочковыми импульсами.

Лечение ЖТ предусматривает применение антиаритмических медикаментов, бета-адреноблокаторов, амиодарона, соталола; используются ICD (имплантация кардиовертер-дефибрилляторов) терапия, катетерная абляция, хирургические манипуляции, реваскуляризация. Интравенозный лидокаин используется при полиморфной ЖТ, которая ассоциируется с острым коронарным синдромом. У больных с непрерывной желудочковой тахикардией применяются бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты, прокаинамид, амиодарон, катетерная абляция.

Лечение больных с желудочковыми аритмиями и внезапной кардиальной смертью, связанными со специфическими заболеваниями, заключается в агрессивной терапии при сердечной недостаточности на фоне инфаркта миокарда. Коронарная реваскуляризация показана с целью уменьшения риска ВКС у больных с фибрилляцией желудочков в результате острого

инфаркта миокарда. Имплантация кардиовертер-дефибрилляторов рекомендована для первичной профилактики развития ВКС при этой же патологии.

У больных с дилатационной кардиомиопатией превентивная терапевтическая стратегия, с целью уменьшения риска внезапной кардиальной смерти, заключается в использовании бета-блокаторов, антагонистов альдостерона и ингибиторов АПФ. Имплантация дефибрилляторов (кардиовертеров) эффективна при стойкой ЖТ у больных с дилатационной кардиомиопатией неишемического генеза. На фоне продолжительной медикаментозной терапии при сердечной недостаточности II-III функциональных классов по NYHA - ICD – терапия в комбинации с бивентрикулярной стимуляцией показана с целью профилактики ВКС. В результате такой тактики лечения больных этой категории отмечаются высокие показатели выживаемости в течение 1-го года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Достижения в лечении сердечной недостаточности. М.: 2000; 58-59.
2. Arosio E., De Marchi S., Prior M., et al. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilatation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J. Hypertens.* 2002; 20(9):1793-1797.
3. Brehm BR., Wolf SC., Bertsch D. et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2001; 49: 430-9.
4. Bruetsch W.L. The earliest record of sudden death possibly due to atherosclerotic coronary occlusion. *Circulation* 1959; 20: 438-441.
5. Harris A.S. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation* 1950; 1:1318-1328.
6. Harris A.S., Bisteni A., Russel R.A. et. al. Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia. *Science* 1954; 119:200-203.
7. Hamamoto H., Peter T., Fujimoto T., and Mandel W.J. Characteristics of conduction of premature impulses during acute myocardial ischemia and reperfusion. *Am. J. Cardiol.* 1982; 49:307-316.
8. Horlitz J., Dellborg M., Karlson B. et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of beta-blocker at hospital discharge. *Cardiovasc. Drug Ther.* 2001; 14: 589-595.
9. Ignaro LJ., Sisidoia M., Trinh K., et al. Nebivolol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by mechanisms involving nitric oxide but not cyclic GMP. *Nitric Oxide* 2002; 7:83-90.
10. Kuroedov A., et al. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective β_1 -adrenoreceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc. Drug.Rev.* 2004; 22(3):155-68.
11. Lewis T. The experimental production of paroxysmal tachycardia and the effects of ligation of the coronary arteries. *Heart* 1990; 1:98-129.
12. Lopez-Sendin J. et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (15): 1341-62.
13. Marcus D., Flather, Marcelo C. et. al. Fast Track Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart

- failure (SENIORS) Eur. Heart J. 2005; 26(3): 216-225.
14. Parenti A., Filippi S., Amerini S., et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 292(2):698-703.
15. Shattock S.G. A report upon the pathological condition of the aorta of King Menephtah, traditionally regarded as the pharaoh of the exodus. Proc. R. Soc. Med. 1909; 2: 122.
16. Storstein L. Arrhythmias in heart failure –therapeutic challenges. Amer. J. Med. 1991; 90: 275-296.
17. Weber M.A. The role of the new beta blockers in treating cardiovascular disease. AJH 2005; 18: 169-176.

SUMMARY

VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND SUDDEN CARDIAC DEATH

Abuladze G., Nebieridze M., Abashidze R., Gabarashvili L., Kvirkvelia A.

I. Javakhishvili Tbilisi State University; M. Tsinamdzgvrishvili Institute of Cardiology; I. Beritashvili Institute of Physiology

Sudden cardiac death (SCD) – this natural death caused by cardiac reasons and which is characterized by sudden loss of consciousness within first hour after revealing of sharp clinical symptoms. A primary factor of SCD is not traumatic. It occurs suddenly and unexpectedly. The high risk of development of sudden cardiac death is basically associated with ventricular arrhythmias. Electrophysiological anomalies in cells lead to development of ventricular ectopic activity or ventricular tachycardia which comes to the end with fibrillation. The ultimate goal of antiarrhythmic drug therapy is to restore normal rhythm and conduction Treatment of ventricular arrhythmia provides application of antiarrhythmic medicines, beta-adrenoblokators, amiodarone, lidocaine, sotalole, implantation cardioverters – defibrillators (ICD), catheter ablation, surgical manipulations. ICD therapy is recommended for primary prevention developments

SCD in patients with ventricular fibrillation against a background of the acute myocardial infarction.

Key words: ventricular arrhythmias, antiarrhythmic drug therapy.

РЕЗЮМЕ

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ И ВНЕЗАПНАЯ КАРДИАЛЬНАЯ СМЕРТЬ

Абуладзе Г.В., Небиеридзе М.И., Абашидзе Р.И., Габарашвили Л.В., Квирквелия А.А.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили; НИИ кардиологии им. М. Цинамдзгвривили; Институт физиологии им. И. Бериташвили

Внезапная кардиальная смерть (ВКС) – эта естественная смерть, вызванная кардиальными причинами и которая характеризуется внезапной потерей сознания в течение 1-го часа после выявления острых клинических симптомов. Главный фактор определения ВКС - ее нетравматическая природа и то, что она развивается внезапно и неожиданно.

С высоким риском развития внезапной кардиальной смерти, в основном, ассоциированы желудочковые аритмии. Электрофизиологические аномалии в клетках приводят к развитию эктопической активности желудочков или желудочковой тахикардии, которая завершается фибрилляцией.

Лечение желудочковых аритмий предусматривает применение антиаритмических медикаментов, бета-адреноблокаторов, амиодарона, лидокаина, соталола, имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов (ICD), катетерную абляцию, хирургических манипуляций. ICD терапия рекомендована для первичной превенции развития ВКС у больных с фибрилляцией желудочков на фоне острого инфаркта миокарда.

THE INFLUENCE OF DEPRESSION AND ANXIETY IN THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE AFTER CORONARY ANGIOPLASTY

Gegenava T., Gegenava M., Kavtaradze G.

Tbilisi State Medical University, Department of Internal Diseases, Georgia

In patients with ischemic heart disease, anxiety and depression are predictive of adverse short- and long-term outcomes [1,7]. Patients who have anxiety or depression during hospital admission are at increased risk for higher rates of in-hospital complications such as recurrent ischemia, re-infarction, and malignant arrhythmias [8]. They also suffer high mortality and reinfarction rates months to years after their initial cardiac event [2,6]. Thus, it is important to determine those factors that contribute to patients' psychological distress and intervene when possible.

Heart catheterization is now the most frequently performed in-hospital operative procedure in patients older than 65 years. Whether psychological factors are significant determinants of the care received by coronary artery disease (CAD) patients is not yet clear. Optimism was recently shown to predict lower hospitalization and procedure rates for 6 months after coronary artery bypass grafting (CABG) Druss et al.

There is evidence from multiple sources that psychological factors adversely affect mortality in patients with CAD after controlling for differences in underlying disease severity. Depression, anxiety, hostility, and low social support all increase the risk of cardiac death and myocardial infarction. Depression and anxiety also increase symptom severity and functional impairment in patients with CAD. Depression predicts rehospitalization after myocardial infarction or revascularization and may be associated with increased costs of care for CAD patients. Antidepressants or psychological interventions may be able to reduce medical costs in these patients.

The aim of our study was to investigate the association between history of depressive episode and anxiety and presence of complications in patients after 6 months of coronary artery angioplasty.

Materials and methods. The research was performed in 70 patients. They had established the grade of coronary occlusion that wouldn't respond to therapeutic treatment and need coronary angioplasty.

Complications were estimated only in 60 patients after 6 months of coronary angioplasty.

To evaluate depression we used Beck depression scale which includes 21 questions and assesses the state of the patient during last two weeks.

Anxiety was assessed by Spilberger State-trait anxiety scale, which includes 2 groups, each of which includes 20 questions.

The first group assesses the state of the patient during last two weeks and is called the questionnaire for the assessment of the personal anxiety, and the second group assesses the state of the patients in the moment of quiz and is called the questionnaire for the assessment of the anxiety of the situational genesis.

Statistic analysis of the data was made by means of the methods of variation statistics using students criterion and program of STATISTICA w 5.0.

Results and their discussion. Complications were discovered in 36 (60%) of the 60 patients. 26 (43,3%) patients were rehospitalized within a month, 10 (16,66%) patients weren't hospitalized but almost all of them had heart failure signs and symptoms (NYHA II). n=24 (40%) patients hadn't complications.

There wasn't revealed significant statistical differences in depression and anxiety degree in coronary angioplasty period and after 6 months of coronary angioplasty (Table 1,2).

Table 1. Depression, State-Trait anxiety in the period of angioplasty and after 6monthsD

Angioplasty group-I	depression							
	absent		light degree		average		high	
	n	%	n	%	n	%	n	%
group I (n=70) period of angioplasty	14	20	33	47,14	10	14,28	13	18,57
groupI (n=60) after 6 months	12	20	28	46,66	9	15	11	18,33
	$\chi^2=0.00$ p=NS		$\chi^2=0.00$ p=NS		$\chi^2=0.01$ p=NS		$\chi^2=0.00$ p=NS	

Table 2. Depression, State-Trait anxiety in the period of angioplasty and after 6 months D

Angio- plasty group	State anxiety						Trait anxiety					
	absent		average		high		absent		average		high	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
group (n=70)	4	5,71	28	40	38	54,8	41	58,57	24	34,28	5	7,14
group I (n=60)	3	5	24	40	33	55	36	60	20	33,33	4	6,66
	$\chi^2=0.03$ p = NS		$\chi^2 = 0.00$ p = NS		$\chi^2 = 0.01$ p = NS		$\chi^2 = 0.03$ p = NS		$\chi^2 = 0.01$ p = NS		$\chi^2=0.01$ p = NS	

Our study demonstrated that complications were revealed in patients who had high degree of depression and anxiety (Table 3).

Table 3. Depression and Anxiety in patients who had complications (coronary angioplasty group)

Groups	Period of Coronary Angioplasty		
	depression	State anxiety	Trait anxiety
Normal	12.61 ± 3.07	43.26 ± 4.66	25.83 ± 4.37
Complications	16.49 ± 6.09	43.89 ± 9.66	31.89 ± 8.29
	p = 0.021	p = NS	p = 0.009
Groups	After Coronary Angioplasty		
	depression	State anxiety	Trait anxiety
Normal	10.17 ± 3.64	37.04 ± 1.40	24.39 ± 3.35
Complications	15.70 ± 5.64	43.35 ± 7.33	28.62 ± 5.54
	p = 0.003	p = 0.001	p = 0.008

REFERENCES

- Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Haney TL, O'Connor CM, Siegler IC, Williams RB. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996;78:613-7.
- Ben-Sira Z, Eliezer R. The structure of readjustment after heart attack. *Soc Sci Med* 1990;30:523-3
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol* 1995;14:388-98.
- Gegenava T, Gegenava M, Kavtaradze G, Gvetadze L. Depression, Anxiety And cholesterol level in the pre-and postoperative periods of the coronary angioplasty and aorto-coronary bypass graft surgery. *Georgian Medical News* 2008; 5(158) 25-29.
- Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gauden LH, Cuffe MS, Blazing MA, Davenport C, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161:1849-56.
- Moser DK, Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med* 1996;58:395-401.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-217.
- Ziegelstein RC. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA* 2001;286:1621-7.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF DEPRESSION AND ANXIETY IN THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE AFTER CORONARY ANGIOPLASTY

Gegenava T., Gegenava M., Kavtaradze G.

Department of Internal Disease, Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of our study was to investigate the association between history of depressive episode and anxiety and complications in patients after 6 months of coronary artery angioplasty. The research was conducted on 70 patients, the grade of coronary occlusion that wouldn't respond to therapeutic treatment and need coronary angioplasty had been established. Complications were estimated in 60 patients after 6 months of coronary angioplasty. To evaluate depression we used Beck depression scale. Anxiety was

assessed by Spilberger State-trait anxiety scale. Statistic analysis of the data was made by means of the methods of variation statistics using Students' criterion and program of STATISTICA w 5.0. Complications were discovered in 36 (60%) patients; 24 (40%) patients hadn't complications. There wasn't revealed significant statistical differences in depression and anxiety degree in coronary angioplasty period and after 6 months of coronary angioplasty.

There wasn't revealed significant statistical differences in depression and anxiety degree in coronary angioplasty period and after 6 months of coronary angioplasty. Our study demonstrated that complications were revealed in patients who had high degree of depression and anxiety.

Key words: depression, anxiety, coronary angioplasty, coronary artery disease.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ И ТРЕВОЖНОСТИ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИКИ

Гегенава Т.А., Гегенава М.А., Кавтарадзе Г.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней №1 (синдромная диагностика)*

Целью настоящего исследования явилось выявление корреляции между явлениями депрессии и тревожности с осложнениями, которые имеют место у пациентов после шести месяцев ангиопластики коронарных сосудов. Исследовали 70 пациентов и установили степень коронарной окклюзии, которая не реагировала на терапевтическое лечение и требовала проведения коронарной ангиопластики. В результате проведенного исследования осложнения после коронарной ангиопластики выявлены у 60-и пациентов. Для оценки депрессии использовалась шкала Бэка (Beck depression scale). Состояние беспокойства и страха оценивали по шкале Спилберга (Spilberger State-trait anxiety scale). Статистический анализ данных проводился при помо-

щи методов вариационной статистики и программы STATISTICA w 5.0. Сердечная недостаточность выявлена у 36-и (60%) из 60-и исследованных пациентов. Осложнения не выявлены у 24-х (40%) пациентов. Существенных статистических различий в проявлении депрессии и тревожности в период коронарной ангиопластики и спустя шесть месяцев не выявлено.

Исследования выявили осложнения у пациентов с высокой степенью проявлений тревожности и депрессии. Данные исследования позволяют предположить, что психическая сфера больных до и после ангиопластики значительно страдает. Возможно, эти изменения иногда обуславливают сердечную недостаточность.

ИНФИЦИРОВАНИЕ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В, КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА

Сулаберидзе Г.Т., Рачвелишвили Н.Б., Жамугташвили М.Т., Барбакадзе Г.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренней медицины

Желчнокаменная болезнь является одной из весьма распространенных патологий, которой страдает 10-15% мирового населения и это число непрерывно растет. За последние 50 лет, каждые 10 лет число больных холелитиазом почти удваивается [7,11]. Темп роста заболевания практически носит характер эпидемии, поэтому проблемы, связанные с данным заболевани-

ем, кроме медицинского, приобретают и социальное значение [4,6]. Для разрешения этой проблемы особое значение имеет изучение морфофункционального состояния желчного пузыря и установление факторов, вызывающих патологические изменения, которые усугубляются особенностями анатомического расположения органа.

Развитие высокочувствительных методов позволяет частичное устранение этих препятствий. Ультразвуковое исследование (УЗИ) дает возможность объективной оценки прекалькулезного состояния и наблюдения в динамике при помощи простой манипуляции [5,13] и, что самое важное, своевременной диагностики начальной стадии холелитиаза еще до его клинической манифестации [3,19]. Иммуноферментный анализ и иммунофлюоресцентное тестирование позволяют выявить как циркулирующие в крови маркеры вируса, так и фиксированные в тканях антигены [14,16,20] и, таким образом, судить как о наличии процесса в момент изъятия материала, так и о более ранних процессах [14,15], что является весьма значимым для детального изучения стенки желчного пузыря, так как забор материала для исследования, в основном, можно произвести только во время хирургической операции, т.е. однократно. Установление роли вирусов в настоящее время приобретает особое значение при всех заболеваниях, тем более это касается гепатотропных вирусов [4,14,20], которые кроме печени поражают и другие органы, в том числе желчный пузырь.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явились определение влияния вируса гепатита В (HBV) на состояние желчного пузыря, выявление происходящих изменений в динамике и установление целесообразности и сроков проведения превентивных мероприятий.

Материал и методы. Нами наблюдались 58 больных желчнокаменной болезнью, которым была проведена плановая холецистэктомия и 142 больных с диагнозом гепатита В. Возраст больных колебался в пределах от 25 до 55 лет. Всем 58-и больным перед операцией забирали кровь из локтевой вены для изучения сыворотки на наличие маркеров гепатита В (IgMHBsAg, IgGHBsAg, HBsAg). С целью выявления HBsAg в стенке желчного пузыря мы изучали гомогенат, стерильный мышечно-слизистый фрагмент стенки желчного пузыря методом иммуноферментного анализа и производили иммунофлюоресцентное тестирование помещенных в парафин гистологических срезов. Пациенты с гепатитом С наблюдались в динамике: в период стационарного лечения (3 недели) и в течение 18-и месяцев после выписки из стационара. 75 пациентов (первая группа) наблюдались проспективно, с момента поступления в стационар. Больным проводились стандартные исследования на маркеры гепатита В, а также УЗИ печени и желчных путей в первые дни поступления в стационар и перед выпиской, с детальным описанием желчного пузыря. Впоследствии, продолжалось амбулаторное

наблюдение в течение 18-и месяцев с повторной эхоскопией через 3-6 месяцев. Всем больным проводились превентивные меры против развития желчнокаменной болезни с использованием разработанными по предложенной нами технологии отрубями, приготовленными из коры хлебных зерен, богатыми растительными волокнами хлебом и мюсли «Марги», а также санацией желчных путей [9]. Вторая группа из 67-и больных была исследована ретроспективно спустя 6-18 месяцев после перенесенного острого гепатита В. Были изучены как стационарные, так и амбулаторные истории, которые содержали данные исследования, идентичные с первой группой. Этим больным превентивные меры не проводились. Статистическая оценка данных проводилась с помощью критерия хи-квадрат (Макнемара).

Результаты и их обсуждение. Из 58-и прооперированных пациентов у 23-х (39,6%) в забранной перед операцией сыворотке крови оказались антитела IgGHBsAg, у остальных 35-и (60,4%) пациентов ни один из маркеров HBV не был выявлен. У 10 больных (17,2%) в стенке желчного пузыря, как методом иммуноферментного анализа, так и иммунофлюоресцентным тестированием был идентифицирован HBsAg. У всех этих больных в сыворотке крови определялись антитела IgGHBsAg, однако ни в одном случае не были зафиксированы IgMHBsAg и HBsAg.

У проспективно изученных больных первой группы с острым вирусным гепатитом В, во всех 75-и случаях, по результатам раннего ультразвукового исследования (первые три дня после поступления в стационар), отмечались макроморфологические изменения желчного пузыря (уплотнение стенки, удвоение контуров стенки, деформация желчного пузыря). Ни в одном случае толщина стенки желчного пузыря не составляла менее 3-х мм. У 34-х (45,3%) больных отмечалось уплотнение стенки в пределах 3-7-и мм, а в 41-ом случае (54,7%) толщина составила 8-12 мм. У 68-и (90,7%) больных желчный пузырь был опорожнен в момент исследования, только в 7-и случаях в нем обнаружена желчь. Повторное УЗИ, проведенное перед выпиской из стационара, выявило уменьшение толщины стенки во всех случаях. У 67-и (89,3%) больных толщина стенки составила 3-7 мм, в 8-и (10,7%) случаях она была меньше 3-х мм. Разница между данными УЗИ при поступлении и перед выпиской из стационара является статистически достоверной ($p < 0,0005$). У 72-х (96,0%) пациентов желчный пузырь был заполнен содержимым, из них у 26-и (34,3%) отмечался билиарный осадок. Динамика изменений стенки желчного пузыря и его содержимого приведена в таблице.

Таблица. Динамика показателей УЗИ стенки желчного пузыря и его содержимого у больных острым гепатитом В

Больные I группы n=75	Толщина стенки						Билиарный осадок	
	0-3 мм		3-7 мм		8-12 мм			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В течение первых 3-х дней после поступления в стационар	0	0	34	45,3	41	54,7	4	5,3
Перед выпиской из стационара	8	10,7	67	89,3	-	-	26	37,7

Всем 75-и больным этой группы проведены превентивные меры. Срок наблюдения составил 18 месяцев. Ни в одном случае в желчном пузыре конкременты не образовались, тогда как у 5-и из 67-и больных, которые перенесли острый вирусный гепатит В за 6-18 месяцев до нашего исследования, и которым превентивные меры не проводились, выявлены конкременты. Указанным больным лечение гепатита В проводилось в этом же стационаре, ультразвуковым исследованием в острой стадии заболевания конкременты в желчном пузыре у них не были обнаружены.

Наличие HBsAg в стенке желчного пузыря является закономерным явлением, так как HBV относится к тому типу гепадновирусов, которые характеризуются продолжительной персистенцией в различных органах. Антигены к HBV обнаруживаются как в желчных протоках [14,18] и в стенке желчного пузыря [16], так и в достаточно отдаленных от печени органах. Таким образом, следует, что печень не является единственным органом, где может происходить репликация HBV и его интеграция с клеткой, что и подтверждается нашими исследованиями, которые доказали наличие HBsAg в стенке желчного пузыря у 10-и из 58-и больных, которым была проведена холецистэктомия. HBsAg определялся как иммуноферментным анализом гомогената, так и иммунофлуоресцентным тестированием гистологических срезов. Следует предположить, что попадание вируса в ткань происходит в острой стадии гепатита В, о чем свидетельствует наличие IgGHBsAg в сыворотке крови у всех 10-и пациентов и отсутствие у них IgMHBsAg и HbsAg, что подтверждается также ультразвуковыми исследованиями больных острым гепатитом В, у которых были выявлены признаки макроморфологического изменения желчного пузыря. Эти данные следует оценивать, как проявление холецистопатогенного воздействия HBV. Наши результаты согласуются с данными Nicoll и соавт. [18], которые установили наличие стойких и глубоких изменений желчных протоков во время инфицирования HBV. Zou и соавт. [20] считают, что HBV-инфекция является одной из причин пролиферации дифференциации и туморогенеза эпителия желчных путей. Утолщение стенки желчного пузыря и ее удвоение объясняется, преимущественно, воспалительными изменениями слизистого слоя. Установленное нами образование

билиарного осадка и кристаллов в просвете желчного пузыря весьма логично. Нарушения моторики и процессов всасывания [1,8,12] с одной стороны, и гиперпродукция муцина [2,3,5] с другой, являются мощной предпосылкой для нарушения динамического равновесия содержимого желчного пузыря, образования литогенной желчи и появления центров кристаллизации. Последующее образование камней во многом зависит от тех морфо-функциональных изменений желчного пузыря, которые остаются и прогрессируют после перенесенного острого вирусного гепатита В. Это подтверждается нашими наблюдениями больных, у которых в течение 6-18-и месяцев после перенесения острого гепатита В образовались конкременты. С учетом приведенных выше данных, после перенесения острого вирусного гепатита В, целесообразным является проведение превентивных мер с применением пищи, богатой растительными волокнами [17] для улучшения гепатоэнтерального цикла желчных кислот, а в случае надобности - опорожнение желчного пузыря.

Выводы:

Холецистопатогенное воздействие вируса гепатита В вызывает морфофункциональные изменения желчного пузыря.

Гепатит В является риск фактором развития желчно-каменной болезни, что диктует необходимость проведения своевременных и длительных превентивных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин В.А. Современные представления о патогенезе холецистита как основа принципов профилактики билиарной патологии. Тер. архив. 2003; 1: 6-9.
2. Железная Л.А. Структура и функции гликопротеинов слизи (Муцинов). Российский журнал гастроэнт. гепат. колопрот. 1998; 1: 30-37.
3. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. Современный взгляд на патогенез желчнокаменной болезни. Клинич. Медицина 1999; 5: 8-12.
4. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.М. Состояние и перспективы развития гастроэнтерологии. Тер. архив. 2002; 2: 5-8.
5. Ильченко А.А., Вихрова Т.В. Проблема билиарного сладжа. Клинич. медиц. 2003; 8: 17-22.
6. Комаров Ф.И., Ивашкин В.Т. Отечественная гастроэнтерология - прошлое, настоящее, будущее. Клинич. медицина 1997; 11: 4-7.

7. Логинов А.С. Новое в диагностике и лечении желчнокаменной болезни. Тер. архив 2001; 2: 5-6.
8. Мансуров Х.Х. О ведущих механизмах развития и прогрессирования холестеринового холелитиаза. Клинич. медицина 1991; 60(9): 17-21.
9. Сулаберидзе Г.Т., Рачвелишвили Б.Х., Вардосанидзе К.Г., Кучава Н.Г. Превенция процесса кристаллизации после перенесенного острого гепатита В. Сборник научных трудов Тбилисского государственного медицинского университета. Тб.: 2003; 291-295.
10. Bhattacharya M. Modern concepts in the management of biliary stones (gallstones). J. Indian Med. Assoc. 2001; 99(6):325-7.
11. Chang Y, Sung E, Ryu S, Park YW, Jang YM, Park M. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men. J. Korean Sci. 2008; 23(4): 644-50.
12. Chen W., Liu J., Glud C. Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; 2: CD003181.
13. De Alba-Quintanilla F., Posadar-Robledo F.J. Ultrasonic evaluation of the gallbladder during pregnancy. Ginecol Obstet Mex. 1997; 65:39-42.
14. Delladetsima JK, Vafiadis I, Tassopoulos NC et al. HBcAg and HBsAg expression in ductular cells in chronic he B. Liver. 1994; 14(2): 71-5.
15. Elzouki AN., Nilsson S., Nilsson P. et al. The prevalence of gallstones in chronic liver disease is related to degree of liver dysfunction. Hepatogastroenterology 1999; 46(29): 2946-50.
16. Liu X., Guo R., Tian Y. et al. PCR in detecting the correlation between infection of HBV and cholelithiasis. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 1998; 36(3):164-5.
17. Marlett JA, McBurney MJ, Slavin IL. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: health implication of dietary fiber. J. Am. Diet. Assoc. 2002; 102(7): 993-1000.
18. Nicoll AJ, Angus PW, Chou ST. et al. Demonstration of duck hepatitis B virus in bile duct epithelia implication for pathogenesis and persistent infection. Hepatology 1997; 25(2): 463-9.
19. Notash AY, Salimi J, Golfam F, Habibi G, Alizadeh K. Preoperative clinical and paraclinical predictors of cholelithiasis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008; 7(3):304-7.
20. Zou SQ, Qu ZL, Li ZF, Wang X. Hepatitis B virus X gen induces human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in cultured normal human cholangiocytes. World J. Gastroenterol. 2004; 10(15): 2259-62.

SUMMARY

HBV AS ONE OF THE CAUSES FOR DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS

Sulaberidze G., Rachvelishvili N., Jamutashvili M., Barbakadze G.

Department of Internal Medicine N5, Tbilis State Medical University

The aim of this study was to identify the influence of HBV on gall bladder and to establish necessity and terms of preventive measures. For this reason we have examined 58 patients, passed through cholecystectomy and 142 patients with B hepatitis. Patients of this group were followed up during 18 months. In the first group presence HBsAg in the gall bladder tissue was identified using immunofluorescent

analysis and immunofluorescent testing. In all cases the blood was tested for specific markers (HBsAg, Anti-HBcor antibodies of G and M classes). In the second group 75 patients were investigated prospectively. Observation using ultrasound was performed to find out the changes of gall bladder and bile. In this group preventive measures against gallstone formation were performed. 67 patients were investigated retrospectively and prevention was not performed among them. In 10 cases of cholecystectomy (17,2%) out of 58, HBsAg in the gall bladder tissue was identified both, with immunofluorescent analysis and immunofluorescent testing. The ultrasound examination revealed morpho-functional changes of gall bladder and bile in the acute stage of hepatitis B and also in following period. There were no cases of development of gallstones in the group where preventive measures using dietary fiber-rich food "Margi" were conducted, in the second group, where such measures have not been performed, gallstones developed in 5 patients (7,46%) out of 67, during 6-18 months after the acute B hepatitis. This results allow us to conclude, that cholelithiogenic influence of HBV leads to the morpho-functional changes of gall bladder. This fact must be assessed as a risk factor for development of cholelithiasis and confirms necessity of early longlasting preventive measures.

Key words: Hepatitis B, cholelithiasis, prevention.

РЕЗЮМЕ

ИНФИЦИРОВАНИЕ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В, КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА

Сулаберидзе Г.Т., Рачвелишвили Н.Б., Жамуташвили М.Т., Барбакадзе Г.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренней медицины

Целью работы явилось определение влияния вируса гепатита В (HBV) на желчный пузырь, выявление происходящих изменений и установление целесообразности и сроков проведения превентивных мероприятий.

Наблюдались 58 больных желчнокаменной болезнью в возрасте от 25 до 55 лет, которым была проведена плановая холецистэктомия и 142 пациента с острым гепатитом В. Больные были исследованы в период пребывания в стационаре и в течение 18-и месяцев после выписки. Присутствие HBsAg в стенке желчного пузыря определялось методом иммуноферментного анализа стерильного фрагмента стенки желчного пузыря, забранного во время операции и иммунофлюоресцентным тестированием гистологических срезов. У всех больных этой группы кровь

изучалась на наличие маркеров гепатита В (IgMHBcor, IgGHBcor, HBsAg). 75 больных с острым гепатитом В наблюдались проспективно. Методом УЗИ определялись изменения желчного пузыря и его содержимого в динамике и проводились превентивные меры с использованием богатого пищевыми волокнами продукта «Марги». Во второй группе из 67-и больных, изученных ретроспективно, превентивные мероприятия не предпринимались. В 10-и (17,2%) из 58-и случаев после холецистэктомии в ткани стенки желчного пузыря был обнаружен HbsAg как методом иммуноферментного анализа, так и иммунофлюоресцентным тестированием. Эхоскопически морфо-функциональные изменения желчного пузыря и его содержимого отмечались как

в острой стадии вирусного гепатита В, так и в последующем периоде.

После проведения адекватных превентивных мер конкременты не обнаружены ни в одном случае первой группы, а у 5-и (7,46%) больных из 67-и второй группы в сроках 6-18-и месяцев после перенесения острого гепатита образовались камни желчного пузыря. Таким образом, можно заключить, что холецистопатогенное воздействие HBV вызывает развитие морфофункциональных изменений желчного пузыря, является фактором развития желчнокаменной болезни и диктует необходимость проведения ранних и продолжительных превентивных мер.

THE RELATION BETWEEN THE GENERAL INTELLECT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS AND PSYCHOPATHOLOGICAL DETERIORATION

Chkonia¹ E., Roinishvili² M., Kereselidze¹ M., Makhatadze³ N.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Psychiatry, Tbilisi, Georgia; ²Department of Behaviour and Cognitive Functions, I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia;

³Gotsiridze Psychoneurological Dispensary, Tbilisi, Georgia

Abnormalities in cognition have been a core feature in the diagnosis of schizophrenia since at least the time of Bleuler [2] and Kraepelin [5] and the presence of cognitive dysfunction early in the course of schizophrenia is well documented [3]. Most of the studies have demonstrated a relationship between cognitive deficits and psychopathological symptoms of the disorder [6,8], but only few of them are focused on the longitudinal assessment of cognitive deterioration in schizophrenia [12].

The published research examining the long-term course of impairment is inconsistent. Cross-sectional studies have provided evidence both for [11] and against [1,7] progressive reduction of intellectual ability.

Although there is consensus about an initial cognitive weakness before the illness, further decline in intellectual performance raises questions whether the cognitive impairment coincides with the psychopathological deterioration or it is state independent premorbid impairment.

Here we report a study examining the course of IQ impairment of schizophrenic patients over a period of five years and its relationship with psychopathological symptoms.

Materials and methods. We investigated 32 schizophrenic in-patients from the Asatiani Psychiatric Hospital in Tbilisi,

and 25 healthy controls 18-55 years of age. The psychiatric symptoms were determined on the basis of the diagnostic interview, which was administered by trained interviewer. We used DSM IV criteria for schizophrenia and SANS, SAPS questionnaires to measure the severity of the negative and positive symptoms. The subjects with neurological disorders and a history of other possible causes of cognitive impairment were excluded.

The patients' group included 12 (37,5%) male and 20 (62,5%) females; their mean age was 37,7 years (s.d.=9,6). At the time of the final testing, 15 were receiving an atypical antipsychotic, 16 were receiving a typical neuroleptic, and one was unmedicated. All patients have been taking psychopharmacological drugs since the time of the first testing. Chlorpromazine equivalents were calculated according to the Agency for Healthcare Research and Quality (Agency for Healthcare Research and Quality, 2002).

The healthy controls 10 (40%) male and 15 (60%) females with mean age 35,6 were selected from the general population.

Written informed consent was obtained from all participants after the research procedures were fully explained. The study was approved by the local ethic committee.

Results and their discussion. Mean number of years of education for patients was 12,58 years (s.d.= 1,4) and for controls 14,0 years (s.d.= 0,38) and mean follow-up intervals between the I and II testing 2,3 years (s.d.=0,2), and between the II and III testing 4,6 years (s.d.=0,3). The patients and controls did not differ on sex ($F=0,817$, $p=n.s.$) and age ratio ($F=2,2$, $p=n.s.$).

The Achievement Measure System (Leistungsprüfsystem, LPS) (4) and an abbreviated version of the Wechsler Intelligence Scale (WISC) (10) were administered at baseline and follow-ups.

The Wechsler Intelligence Scale is a general test of intelligence that evaluates person's capacity to act purposefully, to think rationally, and to deal effectively with the environment (9). The short version of the test comprises four core subtests including information (AW) - general knowledge questions, similarities (GF) - asking how two concepts are alike, picture completion (BE), and block design (MT)

The Achievement Measure System (Leistungsprüfsystem, LPS) is a German standardized intelligence test based on a factor-analytic intelligence model to measure general intelligence. We applied a non-verbal reasoning (LPS 3) subtest.

The average scores of tests and rates of psychopathological symptoms during the three phases and the differences between the experimental trials were calculated. There were not significant changes in tests performance during the five years period neither in patients' nor in controls' groups. For patients the score difference between groups was $F=1,326$ ($p=0,295$), for controls $F=0,558$ ($p=0,576$). Although the raw score of IQ slightly increased. Mean changes of the IQ score for the study samples are shown in Fig 1.

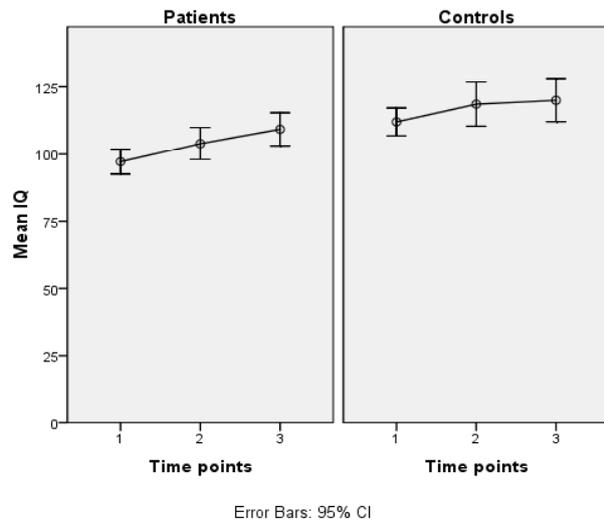


Fig. 1. IQ across time

The increasing IQ score could be the result of repeated scheduled testing. The IQ subtest were administered several

times to the subjects during the study, hence, even schizophrenic patients with prominent negative symptoms were able to improve their performance.

When negative symptoms severity rate was treated as an dependent variable, and IQ as independent variable regression analyses revealed significant negative correlation between IQ and SANS ($r=-0,332$, $p=0,009$). The low IQ scores especially in the subtest of block design (MT) and non-verbal reasoning (LPS 3) predicted more profound deterioration of negative symptoms ($T=-2,5$, $p<0,05$) (Fig. 2).

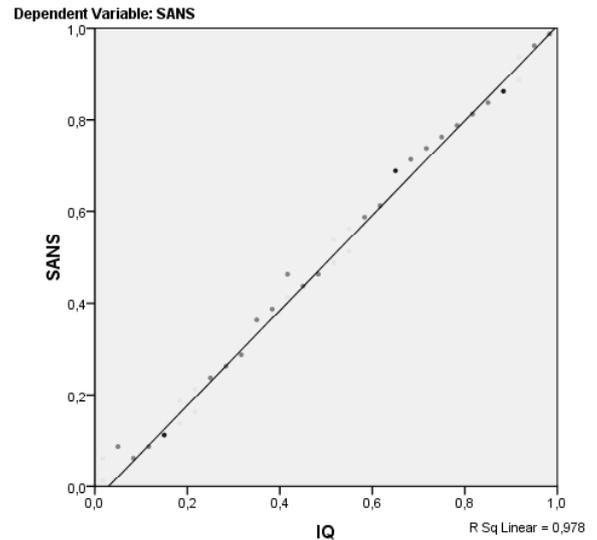


Fig.2. Linear regression

The Pearson correlations between general intelligence score, SANS ($r=-0,24$, $p=0,06$) and chlorpromazine equivalent ($r=-0,24$, $p=0,82$) were insignificant.

Repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to examine follow-up changes of negative and positive symptoms rate. The negative symptoms significantly deteriorated during the five years period ($p<0,05$), while the positive symptoms remained the stable over the time ($p=0,87$).

Considered together, the results of available longitudinal studies strongly suggest that the large majority of people with schizophrenia do not experience progressive neuropsychological decline after the initial onset of their illness [7]. We found no evidence of such decline, even in our patients with long follow-up, who were observed for an average of 5 years.

The schizophrenic group had low IQ score at baseline than the normal comparison subjects but showed comparable stability over time regardless of clinical state and significant deterioration of negative symptoms. Although the low IQ scores, especially in the block design (MT) and non-verbal reasoning (LPS3) subtests predicted poor outcome of the illness.

REFERENCES

1. Batty GD, Mortensen EL, Osler M: Childhood IQ in relation to later psychiatric disorder: evidence from a Danish birth cohort study. *Br J Psychiatry* 2005; 187:180-181.
2. Bleuler E: *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias* (1911). Translated by Zinkin J. New York, International Universities Press; 1950.
3. Hatch SL, Jones PB, Kuh D, Hardy R, Wadsworth ME, Richards M: Childhood cognitive ability and adult mental health in the British 1946 birth cohort. *Soc Sci Med.* 2007; 64: 2285-2296.
4. Horn W: *Achievement Measure System: Leistungs-Pruef-System/LPS*. Hogrefe, Goettingen: 1962.
5. Kraepelin E: *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Translated by Barclay RM. edited by Robertson GM. Edinburgh, E & S Livingstone; 1991.
6. Leeson VC, Barnes TR, Hutton SB, Ron MA, Joyce EM: IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: A longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2008.
7. Pietrzak RH, Snyder PJ, Jackson CE, Olver J, Norman T, Piskulic D, Maruff P: Stability of cognitive impairment in chronic schizophrenia over brief and intermediate re-test intervals. *Hum Psychopharmacol.* 2008.
8. Stratta P, Rossi A: Executive function remediation in schizophrenia: possible strategies and methods. *Epidemiol Psichiatri Soc.* 2004; 3(1):55-65.
9. Wechsler D: *The measurement of adult intelligence*. Baltimore. Williams & Wilkins: 1939; 229.
10. Wechsler D: A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol* 1945; 19:87-95.
11. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ: Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008; 165:579-587.
12. Zammit S, Allebeck P, David AS, Dalman C, Hemmingsson T, Lundberg I, Lewis G: A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:354-360.

SUMMARY

THE RELATION BETWEEN THE GENERAL INTELLECT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS AND PSYCHOPATHOLOGICAL DETERIORATION

Chkonია¹ E., Roinishvili² M., Kereselidze¹ M., Makhatadze³ N.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Psychiatry, Tbilisi, Georgia; ²Department of Behaviour and Cognitive Functions, I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia; ³Gotsiridze Psychoneurological Dispensary, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to examine whether the postpsychotic decline in IQ during schizophrenia are due to a dementing process and psychopathological deterioration or this is a state independent premorbid impairment.

The IQ score of 32 schizophrenic patients and 25 normal comparison subjects were evaluated three times during an

average of 4,5 years, after short (mean 2,3 years) and long (mean 4,6) follow-up periods. The regression analysis was used to evaluate the association of clinical symptoms and IQ scores at the different period of time. The results were examined and related to changes of negative and positive symptoms of the illness.

The schizophrenic group had low IQ score at baseline than the normal comparison subjects but showed comparable stability over time. The raw IQ score slightly increased in both groups in follow-up period. The regression analyses revealed that low IQ score especially in the block design (MT) and non-verbal reasoning (LPS3) subtests could be additional predictors for deterioration of negative symptoms.

The IQ score of patients with schizophrenia appears to remain stable regardless of psychopathological decline, and even could be improved by learning and rehearsal.

Key words: postpsychotic IQ decline, general intellect, schizophrenia.

РЕЗЮМЕ

СООТНОШЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С УХУДШЕНИЕМ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ

Чкония¹ Е.Д., Рoinишвили² М.О., Кереселидзе¹ М.И., Махатадзе³ Н.Р.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Институт физиологии им. И. Бериташвили, Тбилиси; ³Психоневрологический диспансер им. Гоциридзе, Тбилиси

Целью настоящего исследования явилось установить насколько степень снижения интеллектуальных способностей больных шизофренией зависима от ухудшения клинической симптоматики болезни, или снижение умственных способностей является самостоятельной преморбидной патологией. В течение пяти лет наблюдались 32 больных шизофренией. Контрольную группу составили 25 здоровых людей. Интеллектуальный коэффициент измерялся после короткого (в среднем, 2,3 года) и длительного (в среднем, 4,6 года) периодов времени. Полученные данные анализировались методом регрессии и сопоставлялись с изменениями негативной и позитивной симптоматики заболевания. Больные шизофренией изначально имели низкий интеллект в сравнении с контрольной группой, однако интеллектуальный коэффициент характеризовался сравнительной стабильностью в течение всего времени. Регрессивный анализ показал, что низкий интеллектуальный уровень определяет неблагопри-

ятный исход заболевания. На основе полученных данных авторы предполагают, что интеллектуальные возможности больных шизофренией довольно

стабильны, не зависят от клинической картины заболевания и в некоторой степени их можно улучшить посредством обучения и повторения.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРОЦЕСС

Караян М.А.

Республиканский противотуберкулезный клинический диспансер Минздрава Республики Армения

Туберкулез (ТБ) часто сочетается с различными инфекциями, имеющими хроническое течение. Подобное сочетание осложняет течение туберкулеза, вызывает его атипичные формы и приводит к неблагоприятному исходу заболевания. Особое внимание исследователей заслуживает сочетание различных форм ТБ процесса с хроническими вирусными инфекциями (ХВИ). В этом аспекте наиболее часто встречается сочетание ТБ с инфекциями вируса простого герпеса II типа (ВПГ-2), с активизацией и генерализованными формами цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, инфекцией вируса гепатита С, и др. Выбор указанных инфекций обусловлен нарушениями иммунной системы, возникающими при ТБ и его химиотерапии, которые повышают предрасположенность пациентов к инфицированию и активации латентных форм вирусных инфекций.

На сегодняшний день значимую актуальность приобретает вопрос об особенностях клинического течения туберкулеза и развитии инфекции вируса простого герпеса. По сей день не существует определенного мнения ни о динамике туберкулезного процесса с инфекцией ВПГ-2, ни о развитии клинических проявлений этой инфекции на фоне активного туберкулеза. Наличие хронического вирусного заболевания, безусловно, является следствием недостаточности противовирусного иммунитета.

Как известно, инфекция ВПГ-2 поражает, в основном, гениталии и мочеполовые органы, передается половым путем. Антитела к нему обнаруживаются у 40-60% населения [4, 11, 12]. Особенностью герпесвирусных (ГВ) инфекций являются рецидивы, обнаруживаемые при разнообразных стрессах, снижающих иммунореактивность организма [7].

Другим распространенным хроническим вирусным заболеванием является гепатит С (ВГС). По дан-

ным ВОЗ в настоящее время в мире насчитывается более 170 млн. больных хроническим вирусным гепатитом С, а число инфицированных почти в три раза выше.

Цитомегаловирус является широко распространенным вирусом. Цитомегалия протекает чаще всего латентно, наблюдается у новорожденных и при иммунодефицитных состояниях [9].

С учетом вышеизложенного, целью исследования явилось определить наличие нарушений иммунного статуса у больных туберкулезом в сочетании с хроническими вирусными инфекциями, изучить изменения патогенеза туберкулеза при различных хронических вирусных инфекциях (вирус простого герпеса II типа, цитомегаловирус, вирус гепатита С).

Материал и методы. Нами исследовано состояние клеточного иммунного звена у больных ТБ без ХВИ и у больных с сочетанными патологиями. Нами наблюдались 188 больных туберкулезом в сочетании с ХВИ. Были выделены 4 группы больных: первую группу составили 117 больных, у которых заболевание туберкулезом сочеталось с ВПГ-2; вторую группу - 6 больных туберкулезом сочетанным с ЦМВ. Третью группу составили больные, у которых заболевание туберкулезом сочеталось с ВГС (n=22); четвертая группа (n=33) - больные туберкулезом без осложнения хроническими вирусными инфекциями.

В качестве контроля использовались практически здоровые лица без ХВИ и ТБ (21 донор).

Окончательный диагноз ВГС, ЦМВ и ВПГ-2 устанавливался определением IgM и IgG (Антитела фирмы «DRJ» USA-Germany) к вирусу методом иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакцией (ПЦР).

Для определения количественных показателей клеток с естественной киллерной активностью были использованы моноклональные антитела к рецептору CD56+ (Dynabeads M-450, фирмы “Dynal A.S. N-0212” Oslo, Norway). С этой целью была исследована периферическая кровь у больных с диагнозом туберкулеза различных форм до начала противотуберкулезной химиотерапии (n=54), в качестве контроля использовалась кровь клинически здоровых доноров (n=29).

Функциональную активность естественных клеток киллеров (ЕКК) изучали по цитотоксическому дей-

ствию (ЦТД) ЕКК в культуре несенсибилизированных лимфоцитов *in vitro*. Индекс цитотоксичности ЕКК определяли по методу Гордиенко [1]. В качестве контроля в цитотоксическом тесте использовалась кровь клинически здоровых доноров (n=29). ЦТД ЕКК изучали при инкубации ЕКК в течение 16-и часов в атмосфере CO₂.

Результаты и их обсуждение. При исследовании структуры заболеваемости ТБ различных локализаций под воздействием хронических вирусных болезней нами получены данные представленные в таблице 1.

Таблица 1. Показатели изменений структуры заболеваемости ТБ различных локализаций под воздействием хронических вирусных болезней (M±m)*

Формы ТБ процесса	Структура общей заболеваемости ТБ (2005-2008гг)		Структура заболеваемости ТБ с ХВИ (2005-2008гг)	
	абс	%	ВПГ-2	ВГС
Больные инфильтративной формой ТБ	505,0±37,6	45,4±3,9	19,8±1,0	47,2±4,9
Больные диссеминированной формой ТБ	78,3±14,5	7±1,1	7,6±0,5	8,3±1,1
Больные фиброзно-кавернозной формой ТБ	277,7±34,5	23,6±3,2	32,9±1,1	28,0±3,1
Больные туберкулезным экссудативным плевритом	54,0±3,3	4,9±0,3	3,7±0,5	-
Больные ТБ менингитом и менингоэнцефалитом	14,0±3,9	1,3±0,2	17,7±2,9	-
Больные очаговым туберкулезом	106,0±23,8	9,6±0,2	7,8±1,1	4,1±0,9
Больные туберкулезным спондилитом	77,3±3,8	6,9±0,4	5,1±1,0	8,3±0,9
Больные милиарным туберкулезом	14,5±2,5	1,3±0,2	5,4±0,9	4,1±0,6

*- анализ при ЦМВ инфекции не проводился ввиду малого числа подтвержденных случаев активации (n=6)

Как следует из таблицы 1, при сочетании ТБ с ВПГ-2 наблюдается выраженное изменение структуры заболеваемости различными формами ТБ процесса: возрастают случаи туберкулезного менингита и менингоэнцефалита, фиброзно-кавернозной и милиарной форм, снижается процент больных инфильтративным ТБ. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при развитии некоторых герпесвирусных заболеваний (в частности, ВПГ-2) наблюдается изменение типичных для ТБ процесса патоморфологических признаков, а также возникновение осложненных форм: часто встречаются внелегочные формы ТБ, наблюдается активация латентных очагов ТБ, в частности, в лимфатических узлах.

В отличие от ВПГ-2, хроническая инфекция ВГС не оказывает влияния на заболеваемость ТБ – данные таблицы 1 указывают на отсутствие существенных изменений в структуре заболеваемости различными формами ТБ при наличии заболевания ВГС от больных ТБ без ХВИ.

Анализ частоты заболеваний ХВИ у больных ТБ выявил повышенную частоту всех изучаемых вирусных заболеваний. Последнее относится и к ЦМВ. Так, в контрольной популяции IgM к ЦМВ (показатель первичной инфекции) обнаружены лишь у 5,8%. Среди туберкулезных больных повышенный титр IgM к ЦМВ наблюдался у 68,5% обследованных.

Половой состав подобных больных выявил некоторое преобладание женщин – примерно 58%. Сочетание повышения уровня IgM и IgG к ЦМВ, расцениваемое как активизация инфекции при различных формах туберкулеза, встречается в 5-10 раз чаще, по сравнению с контрольной группой. Основная часть случаев активизации ЦМВ приходится на больных в возрасте до 30-и лет. Повышенная частота заболеваемости в отношении ВПГ-2 и ВГС нами показана в ранее проведенных нами исследованиях [2].

Нами изучались также основные количественные показатели клеточного иммунитета при сочетанных заболеваниях ТБ и ХВИ. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Основные количественные показатели клеточного иммунитета при микс-инфекции ТБ и ХВИ

	Контроль (доноры без ТБ и ХВИ)	ТБ без ХВИ (сводные данные)	Туберкулез в сочетании с активацией/наличием ХВИ		
			ЦМВ	ВПГ-2	ВГС
CD3+	58,3±3,3	42,1±3,4	51,3±9,4	47,1±2,2	45,3±3,3
CD4+	37,9±2,4	23,9±3,1	30,5±5,8	27,2±3,2	30,0±2,5
CD8+	20,7±2,6	18,3±1,1	20,9±5,0	20,2±2,4	21,6±2,3
CD4/CD8	1,83±0,09	1,3±0,2	1,46±0,3	1,35±0,3	1,39±0,2
CD19+	13,7±1,8	12,4±1,9	14,1±3,6	11,3±1,1	15,2±1,2
CD56 +	14,3±1,1	10,8±1,8	13,2±2,7	9,2±1,3	10,4±1,9

Как следует из таблицы 2, у всех обследованных пациентов с ТБ иммунограмма выявила нарушения иммунологического гомеостаза, характерные для вторичного туберкулезного иммунодефицита - угнетение показателей клеточного иммунитета, выражающееся в снижении содержания CD4 клеток, изменении соотношения CD4/CD8 клеток, снижении содержания клеток с естественнокиллерной активностью. Из таблицы следует, что количественная оценка клеточного звена иммунной системы не достаточно информативна, и, в целом, зависит не от ХВИ, а от ТБ процесса.

Более значимым оказался цитотоксический тест,

изучающий клетки иммунной системы, способные вызывать лизис клеток-мишеней без предварительной сенсibilизации, т.е. клетки с естественно-киллерной активностью [1]. Особо значимым указанный цитотоксический тест активности ЕКК представляется ввиду того, что, наряду с наличием разнонаправленных изменений со стороны Т- и В-систем иммунитета, при туберкулезе различных локализаций, для всех больных туберкулезом характерно выраженное напряжение неспецифических факторов иммунитета, что свидетельствует о существенной роли неспецифических факторов резистентности в поддержании иммунного гомеостаза при данной патологии [6]. Данные цитотоксического теста представлены на рисунке.

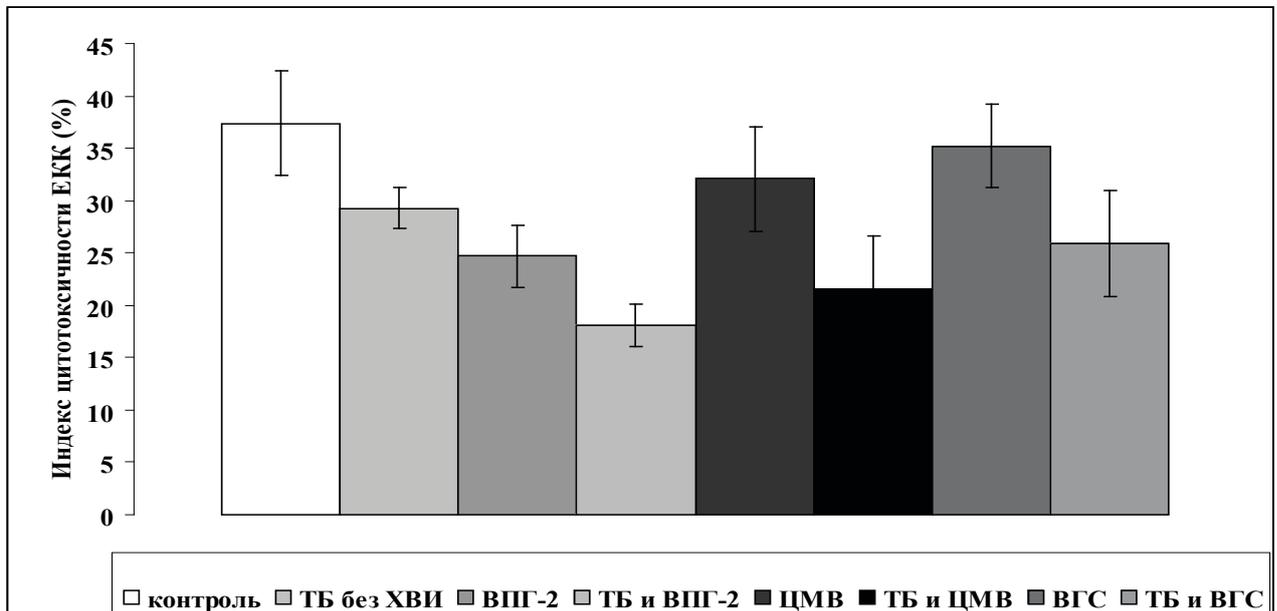


Рис. Показатели цитотоксического теста активности ЕКК у больных ТБ с микс-инфекцией - ТБ и ХВИ

Из рисунка следует, что наиболее выраженное снижение индекса цитотоксичности ЕКК наблюдается у больных с клиническими проявлениями ВПГ-2 и в группе сочетанной инфекции ТБ и ВПГ-2. Полученные данные подтверждают ранее полученные нами результаты [3] и данные о роли CD56 клеток в развитии

герпесвирусных, в частности, цитомегаловирусной инфекции [8].

Известно, что при герпесвирусных инфекциях возникает гуморальный и клеточный иммунитет, однако, наличие антигерпетических антител не препятствует

возникновению рецидивов, поскольку вирус распространяется от клетки к клетке, через цитоплазматические мостики, минуя внеклеточное пространство, при этом специфический клеточный иммунитет нарушен [6,7]. Рецидивы герпесвирусных инфекций, в зависимости от степени нарушения клеточного иммунитета, бывают различной частоты и тяжести. Они, как правило, возникают после физического и психологического стресса, на фоне инфекционных заболеваний, после хирургических вмешательств, воспаления нервного ганглия, где локализуется вирус, на фоне интенсивной химиотерапии, у лиц с трансплантацией костного мозга, почек и у онкологических больных.

Итак, с одной стороны, иммунодепрессия является фоном для рецидивов герпесвирусной инфекции, с другой стороны, активация вирусов и их лимфотропность усугубляют имеющуюся иммунодепрессию [10].

Исследование субпопуляций ЕКК, показало, что изменение их количества не зависит от стадий ВГС [4,5]; в то же время нами показано угнетение активности клеток с естественнокиллерной активностью как при туберкулезном процессе, сопровождающемся инфекцией ВГС, так и без нее. Одновременно с указанными изменениями снижалось и количество CD56+ клеток. Известно, что неспецифический клеточный иммунный ответ играет весьма значимую роль в формировании и течении ТБ [13], и его угнетение при ВПГ-2 инфекции, несомненно, является одним из важнейших факторов, определяющим течение и развитие туберкулеза при сочетанной инфекции.

Таким образом, с учетом полученных данных можно сделать вывод о преобладающем влиянии ТБ процесса при смешанной (ТБ-ВГС) инфекции на количество и функцию клеток с естественнокиллерной активностью.

Иное состояние наблюдается при инфекции ВПГ-2, при которой угнетение клеток с естественнокиллерной активностью происходит как в виде снижения их численности, так и в виде угнетения их цитотоксической активности. Причем, это угнетение происходит и у больных ВПГ-2 без туберкулезной патологии. Следовательно, можно судить о первичном вирусном компоненте в развитии иммунодефицита ЕКК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордиенко С.М. Приемлемый для клинической практики метод оценки активности естественных и антителозависимых киллерных клеток. Лабораторное дело 1983; 9: 45-48.
2. Каралян М.А. Хронические вирусные инфекции в сочетании с туберкулезным процессом. Медицинские новости Грузии 2008; 6: 40-43.
3. Каралян М.А., Степанян С.М., Улумян А.К., Карапетян Э.Т. Естественнокиллерный иммунодефицит и герпесвирусная инфекция при туберкулезе различных форм и локализаций.

- Проблемы туберкулеза и болезней легких 2007; 3: 25-28.
4. Никитин В.Ю., Жданов К.В., Сухина И.А. Изучение особенностей иммунопатогенеза латентных форм хронических вирусных гепатитов В и С. Мед. иммунология 2001; 3 (2): 229-230.
 5. Сухина И.А., Никитин В.Ю., Цыган В.Н., Гусев Д.А., Шахманов Д.М., Ширина И.В. НК и НКТ клетки как иммунологические маркеры прогрессирования хронического гепатита С. Мед. иммунология 2007; 9 (2-3): 247-249.
 6. Шубладзе А.К., Маевская Т.М. Герпес. М.: 1971; 237.
 7. Barinski I. F. Herpetic infection as secondary immunodeficiency and ways of its correction. Virol Rev. 1993; 5: 1-21.
 8. Fildes J.E., Walker A.H., Williams S.G., Yonan N., Leonard C.T. CMV infection is associated with the depletion but lack of activation of peripheral blood natural killer cells in a lung transplant cohort. Transpl Immunol. 2008; 19(3-4): 235-7.
 9. Haerter G., Manfras B.J., de Jong-Hesse Y., Wilts H., Mertens T., Kern P., Schmitt M. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy for rheumatoid arthritis. Clin Infect Dis. 2004; 39(9): 88-94.
 10. IARC Working group. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC; Lyon: 1997; 70.
 11. Lopez C., Roizman B., editors. Human herpesvirus infection. Pathogenesis, diagnosis and treatment. NY: Raven Press; 1986.
 12. Kinghorn G.K. Genital herpes: natural history and treatment of acute episodes. J Med Virol 1993; Suppl 1: 33-8.
 13. Narain R., Krishnamurthy M.S., Mayurnath S., Gopalan B.N. Correlation between prevalence rates of pulmonary tuberculosis, tuberculous infection and non-specific sensitivity. Indian Journal of Tuberculosis 1984; 31: 109-113.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF CHRONIC VIRAL INFECTIONS ON TUBERCULOSIS

Karalyan M.

National TB dispensary Ministry of Health, Armenia

The influence of chronic viral infections (CVI) on tuberculosis (TB) was investigated in 117 patients with mix infection (HHV-2 – human herpes virus-2) and TB; 6 patients with mix infection (CMV – cytomegalovirus) and TB; 22 patients with mix infection (individuals with chronic hepatitis C virus (HCV) infection and TB. The control group was composed of 33 TB patients without CVI. Increased rates of atypical tuberculosis, reactivation of latent tuberculosis have been reported among patients with mix infection - TB and HHV-2. Patients with mix infection (TB and HHV-2) had deficiency in natural killer (NK) cell cytotoxic activity. Tendency in these changes was shown in case of TB and CMV. In all cases there were no significant changes in CD56+ cell number. These studies demonstrate that NK cell cytotoxic activity, not NK (CD56+) cell number, plays a key role in the development of the suppression of immune responses in patients with CVI and TB.

Key words: chronic viral infections, tuberculosis, human herpes virus-2 and tuberculosis, cytomegalovirus and tuberculosis.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРОЦЕСС

Каралян М.А.

Республиканский противотуберкулезный клинический диспансер Минздрава Республики Армения

Воздействие хронических вирусных инфекций (ХВИ) на туберкулез (ТБ) было исследовано у 117-и больных смешанной инфекцией вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) и ТБ; 6-и больных смешан-

ной инфекцией цитомегаловируса (ЦМВ) и ТБ; 22-х больных вирусом гепатита С (ВГС) и ТБ. В качестве контроля наблюдались больные ТБ (n=33) без ХВИ. Нами показано, что повышение частоты атипичного ТБ и его осложнений сопровождается смешанную инфекцию ВПГ-2 и ТБ. Выявлена также выраженная недостаточность естественнокиллерной цитотоксической активности при смешанной инфекции ВПГ-2 и ТБ. При этом достоверных изменений в количестве CD56+ клеток не наблюдалось. Полученные нами данные указывают на значимую роль естественнокиллерной цитотоксической активности при развитии иммунодефицита у больных со смешанной инфекцией ХВИ и ТБ.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ, ВЫЗВАННОЙ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ

Мачавариани Б.В., Саканделидзе Ц.Г., Чичуа З.Дж., Сапаршвили И.У.

Тбилисский государственный медицинский университет

Лекарственная аллергия занимает ведущее место в структуре аллергических заболеваний. До появления сульфамидных препаратов (30-ые годы XIX столетия), побочные действия на лекарственные средства наблюдались лишь в 0,5-1,5% случаев. В настоящее время только среди стационарных пациентов лекарственная аллергия встречается в 15-30% случаев [5-7]. В США, Англии и Франции около 10-20% страдают лекарственной аллергией [1], а из 15 миллионов случаев побочных действий лекарств, зарегистрированных в США, 2/3 имели аллергический генез [3]. В последние годы возросло число смертельных исходов от лекарственной аллергии. Достаточно отметить, что в США, только от аллергической реакции к пенициллинам ежегодно погибают около 300 больных [5].

Побочные лекарственные реакции подразделяются на предсказуемые и непредсказуемые. Предсказуемые составляют около 75%. Они протекают по соответствующим фармакодинамическим механизмам, дозозависимы и развиваются у лиц с отсутствием предрасположенности. Непредсказуемые чаще возникают у лиц с предрасположенностью, не совпадают с ожидаемым фармакологическим действием препарата и в большинстве случаев не зависят от дозы [10]. Аллергические реакции относятся к непредсказуемым.

Согласно современным представлениям, под лекарственной аллергией подразумеваются побочные действия лекарств, в основе которых лежат иммунные механизмы, возникающие при повторном контакте с лекарствами, не зависящие от дозы. Такие реакции наблюдаются у незначительной части пациентов; их клинические проявления не схожи с терапевтическим и побочным действиями лекарств или симптомами основного заболевания. Спустя 3-5 суток после отмены препарата все проявления проходят или становятся менее выраженными, однако при повторном применении препарата аллергическая реакция повторяется [5,9,11,12].

Большое значение имеет дифференциальный диагноз токсического и аллергического действий лекарств. Во-первых, лекарственная аллергия встречается лишь у незначительной части пациентов, ее клинические проявления не зависят от дозы лекарств, введение препарата экспериментальным животным не вызывает поражения органов; во-вторых, в патогенезе лекарственной аллергии значимую роль играют иммунные (истинно аллергические) или неиммунные (псевдоаллергические) механизмы, и, в-третьих, подобные проявления лекарственной аллергии могут быть вызваны различными лекарствами, тогда как для каждого лекарства при токсических поражениях характерна своя клиническая картина [2,5].

Частой причиной лекарственной аллергии являются местные анестетики. Однако, иногда на введение этих препаратов возникают реакции неаллергического генеза (головокружение, сердцебиение, обморок и т.д.), что в большинстве случаев вызвано вегетативно-сосудистыми расстройствами, токсическими и истерическими реакциями [7]. В некоторых случаях эти реакции обусловлены побочным действием входящих в состав некоторых местноанестезирующих веществ адреналина (ультракаин, убестезин и т.д.).

Многие побочные эффекты местных анестетиков в виде отека на месте введения препарата, артериальной гипотонии, тахикардии, обморока встречаются как при аллергических, так и неаллергических реакциях. Истинные аллергические реакции чаще представлены в виде контактного аллергического дерматита (IV тип аллергической реакции, опосредованный «сенсibilизированными» Т лимфоцитами, а реакции немедленного типа, в том числе анафилактические, встречаются реже [5]. Поэтому, если лекарственная аллергия клинически проявляется в виде контактного аллергического дерматита, новокаин можно заменить лидокаином, так как они не имеют сходную химическую структуру (общих антигенных свойств). Однако, при анафилактикоидных (псевдоаллергических) реакциях на первый план выступают общие механизмы действия местных анестетиков (прямое токсическое действие[5]), которые как у новокаина, так и лидокаина и других местных анестетиков, одинаковы. В таком случае заменять новокаин лидокаином не рекомендуется [2].

Несмотря на наличие многочисленных методов диагностики лекарственной аллергии, нет ни одного метода как *in vivo*, так *in vitro*, который достаточно достоверно и без всякой опасности для пациента позволил бы поставить этиологический диагноз лекарственной аллергии [5,9,10].

Поэтому, тщательно собранный аллергологический анамнез остается важным звеном в диагностике лекарственной аллергии. При сборе аллергологического анамнеза следует обратить внимание на то, какие лекарственные средства принимает пациент, проанализировать все медикаменты, принимаемые на момент возникновения реакции и сроки их назначения. Следует узнать у пациента о ранее перенесенных аллергических реакциях, наблюдались ли побочные эффекты на ранее принимаемые лекарства. Следует помнить, что в большинстве случаев лекарственная аллергия развивается спустя 7-10 дней после начала лечения, тогда как псевдоаллергические, в том числе анафилактикоидные реакции – вскоре после начала лечения.

Необходимо сопоставить клинические проявления разных форм лекарственной аллергии. В одной из клиник

г. Тбилиси во время оперативного вмешательства под интравенозным наркозом у пациента развилась брадикардия и гипотония. Перед врачебно-судебными экспертами встал вопрос: была ли причиной этих проявлений анафилактическая или анафилактоидная реакция. Между тем, отличительной чертой анафилактических и/или анафилактоидных реакций, наряду с зудом, крапивницей, отеком Квинке и бронхоспазмом, является тахикардия, а не брадикардия, которая отмечалась у пациента. Брадикардия характерна для вазовагальных реакций (обмороков), которые могут возникнуть при инъекциях [5,9]. Вместе с тем, брадикардия и гипотония являются побочным эффектом примененного препарата (пропофола).

Следующим этапом специфической диагностики лекарственной аллергии являются кожные пробы. Хотя *prick*-тесты обычно дают отрицательные результаты, а положительные внутрикожные результаты могут наблюдаться и у здоровых лиц, в диагностике аллергии к местным анестетикам предпочтение отдают кожному тестированию [5,7]. К сожалению, достоверные *in vitro* тесты по сей день отсутствуют.

При проведении кожных и провокационных тестов следует придерживаться следующих правил [5,7,14]: необходимо отказаться от местных анестетиков, если предшествующие реакции, как аллергические, так и неаллергические, были тяжелыми; пациенту следует объяснить, с какой целью проводятся кожные и провокационные тесты, предупредить о возможных осложнениях и получить от пациента информированное согласие; несмотря на недостаточную информативность кожных тестов на местные анестетики, подбор безопасного средства начинают именно с них; кожные и провокационные тесты проводят в случаях, когда точно идентифицировать подозреваемое местноанестезирующее средство невозможно, а установить характер прошлой реакции на основании клинических проявлений не всегда удается; местный анестетик, используемый для проведения кожных и провокационных тестов, не должен вызывать перекрестных реакций с препаратом, который вызвал реакцию. Если препарат, вызвавший аллергическую реакцию, известен, тесты лучше проводить с препаратами II группы (таблица); местноанестезирующее средство, используемое для проведения кожных тестов, не должно содержать адреналина и других сосудосуживающих средств во избежание получения ложноположительных результатов, а для проведения провокационных тестов и лечения лучше использовать анестетики, содержащие сосудосуживающие средства. Последние усиливают обезболивающий эффект и уменьшают системные реакции. К тому же, сами эти средства и сульфиты, добавляемые к ним для стабилизации, редко вызывают сенсibilизацию; при проведе-

нии провокационных тестов следует удостовериться не только в отсутствии немедленной (спустя 20-30 минут),

но и замедленной (спустя 24-48 часов) реакции и только после этого назначать препарат.

Таблица. Классификация местных анестетиков [5,7]

Группа I – эфиры парааминобензойной кислоты	Группа II – препараты иной химической структуры
1. Бензокаин 2. Бутетамин 3. Хлорпрокаин 4. Прокаин (новокаин) 5. Циклометакаин 6. Проксиметакаин 7. Тетракаин 8. Кокаин	1. Бупивакаин 2. Цинхокаин 3. Этидокаин 4. Лидокаин (ксилокаин) 5. Мепивакаин 6. Прамокаин 7. Прилокаин 8. Диклонин гидрохлорид 9. Антигистаминовые препараты

Schartz M. [15] предложил схему проведения кожных и провокационных тестов с местными анестетиками, которая по сей день используется (схема).

Схема. Проведение кожных и провокационных тестов

Этапы исследования	Пути введения	Объем в мл	Разведение препарата
Кожные тесты			
I этап II этап III этап	накожный накожный внутрикожный	0,02	1:10 ^б неразведенный ^в
Провокационные тесты			
I этап II этап III этап IV этап V этап VI этап	п/к п/к п/к п/к п/к п/к	0,5 0,1 0,1 0,1 0,5 1,0	физиологический р-р ^г 1:100 ^б 1:10 ^б неразведенный неразведенный неразведенный

а) местные анестетики вводят с интервалом 15-20 минут;

б) этапы кожных тестов предусмотрены для пациентов с тяжелыми анафилактическими реакциями в анамнезе;

в) препарат применяют в концентрации, предусмотренной для анестезии (1-2%);

г) пробу с физиологическим раствором проводят в случаях, когда предполагается психогенная или нейрогенная реакция.

д) при отрицательной провокационной пробе риск побочных действий препарата минимален [5,13].

Предложенная схема обеспечивает психологическую уверенность пациента и врача, позволяет выявить группу риска по возникновению аллергической реакции на введение того или иного местного анестетика.

С нашей точки зрения наиболее безопасен подъязычный тест. Каплю раствора или 1/8 таблетки помещают под язык пациента на 5-15 минут. В течение этого

времени пациент не должен глотать. При положительной пробе появляется отек и гиперемия слизистой на месте контакта с лекарством. Могут развиваться и общие явления: зуд, крапивница, падение артериального давления и т.д. При первых же признаках местной или общей реакции лекарство удаляется полосканием рта, и назначаются антигистаминовые препараты, реже кортикостероиды [8].

В течение последних 14-и лет в аллергологическом отделении Центральной клиники ТГМУ после отрицательных кожных (prick-тест, внутрикожный) тестов на местные анестетики проводили провокационные подъязычные пробы по методике, описанной Пыцким В. и соавт. [8] на местноанестезирующие средства, содержащие сосудосуживающее вещество – адреналин (ультракаин, убестезин и др.). В течение 2007 г. кожные пробы на медикаменты были проведены 1936-и пациентам, из них большинство на местные анестетики (1306). Положительная внутрикожная реакция отмечалась лишь у 3-х (0,22%) пациентов. Провокационная подъязычная

проба была проведена 887-и пациентам, и ни у одного из них тест не был положительным. В 2008 г. кожные тесты на медикаменты провели 1857-и пациентам, из них на местные анестетики – 1494-м. Положительные кожные тесты отмечались лишь у 5-и (0,33%) пациентов, у одного - положительный prick-тест и у четырех положительная внутрикожная проба. Подъязычная провокационная проба на местноанестезирующие вещества, содержащие адреналин, была проведена 1125-и пациентам. Только в 2-х случаях отмечались поздние аллергические реакции в виде отека и гиперемии десен и слизистой полости рта, головной боли и головокружения. При применении препаратов ультракаин, убестезин и др. системных аллергических реакций не наблюдалось.

Подъязычная проба – вполне безопасный и надежный метод, предотвращающий тяжелые системные реакции, что согласуется с данными Пыцкого В. с соавт. [8].

При подозрении на непереносимость местных анестетиков, большинство исследователей [5,9,11,15,16] рекомендуют воздержаться от их применения. Однако, отказаться от этих препаратов часто бывает невозможно, например, при стоматологических вмешательствах, поскольку их замена общими анестетиками повышает риск осложнений. Кроме того, ряд местных анестетиков (лидокаин, прокаинамид) успешно применяется при аритмиях и их не всегда можно заменить другими препаратами [5,14]. В тяжелых случаях необходимо сопоставить риск осложнений, к которым может привести применение препарата, с отрицательными последствиями при отказе от него.

Одним из вариантов может служить использование в качестве местных анестетиков растворов антигистаминных препаратов и адреналина. Этот метод анестезии вполне приемлем при наложении швов на кожу, однако недостаточен для анестезии в стоматологической практике [14].

Несмотря на то, что дозируемый тест, премедикация и десенсибилизация в большинстве случаев позволяют подобрать необходимый для пациента препарат, следует помнить о потенциальной опасности возникновения реакции и быть готовым к ее купированию. При этом нельзя игнорировать юридические, судебно-медицинские аспекты, в частности, в медицинскую карту должны быть внесены информированное согласие пациентов, четкое документированное обоснование о необходимости проведения процедуры и соответствующие консультации специалистов [7]. Игнорирование этих принципов является причиной участившихся в последние годы летальных исходов от лекарственной аллергии, в частности, от самого грозного ее проявления – анафилактического шока.

Основными патологическими проявлениями анафилактического шока являются: застойные явления во внутренних органах, отек легких и кровоизлияния в альвеолах, уртикария, высыпания и отек Квинке (отек гортани). Однако, во-первых, большинство из них встречаются и при других заболеваниях, во-вторых, летальные исходы анафилактического шока чаще всего наблюдаются при его молниеносной форме, при которой специфические патологические изменения могут вообще отсутствовать [4]. Поэтому в посмертном диагнозе лекарственного анафилактического шока важное значение имеет установление связи развития шока с приемом лекарства.

Из лабораторных исследований большое значение имеет определение гистамина и триптазы в сыворотке крови [16]. Выраженное повышение уровня гистамина в сыворотке и моче имеет транзиторный характер и, что самое главное, гистамин имеет короткий период полураспада и использовать его для посмертной диагностики анафилаксии невозможно. Более длительным сроком полураспада характеризуется сывороточный уровень триптазы (в течение 6-и часов). При этом следует учитывать, что триптаза определяется в сыворотке только спустя 15-30 минут после контакта с аллергеном, в связи с чем не может служить диагностическим критерием у пациентов, умерших в первые минуты шока. К тому же, выявление триптазы не позволяет определить - какой лекарственный препарат вызвал аллергическую реакцию [7,9,12].

Почти все случаи летальных исходов от лекарственного анафилактического шока, которые имели место в Грузии за последние 15 лет, произошли в первые минуты контакта с лекарственными препаратами. Лишь в одном случае смерть наступила спустя 25 минут после инъекции лошадиной противостолбнячной сыворотки. В таких случаях при заборе крови в течение первых 6-и часов после смерти можно определить уровень триптазы, что позволяет подтвердить или исключить диагноз аллергического анафилактического шока.

ЛИТЕРАТУРА

1. გ.ვ. გურგენიძე, გ.ვ. გურგენიძე, ნ. ჟორჯოლაძე. ალერგია და ალერგიული დაავადებები. თბილისი: 2001; 151-152.
2. ბ. მაჭავარიანი, ც. საკანდელიძე, მ. თუთაშვილი. მედიკამენტური ალერგია. თბილისი: 2005; 42- 47.
3. Дранник Г. Клиническая иммунология и аллергология. М.: 2003; 31-43.
4. МакГраф К.Г. Анафилаксия. Патологические находки. (пер. с англ.). В кн. Паттерсона Р. «Аллергические болезни». М.: 2000; 458-459.
5. Лолора Г. с соавт. Клиническая иммунология и аллергология (пер. с англ.). М.: 2000; 335-345, 357-393.
6. Лусс А. Аллергия и псевдоаллергия в клинике. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 1993.

7. Паттерсон Р. с соавт. Аллергические заболевания (пер. с англ.). М.: 2000; 355-358, 319-362, 393-996, 412, 458-459, 364.
8. Пыцкий В. с соавт. Аллергические заболевания. М.: 1999; 187-209.
9. Стэнли М. с соавт. Секреты аллергологии и иммунологии (пер. с англ.). М.: 2004: 167-179, 213-226.
10. Чучалин А. Лекарственные реакции. в кн. «Терапия». М.: 1997; 444-445.
11. Adkinson N. Drug Allergy. in Middleton E. et al (eds) "Allergy Principles and Practice" 5th, end St. Louis, Mosby: 1998; 1212-1224.
12. Borich L., Tilles S. Immune mechanisms of drug allergy. Immunol Allergy Clin. Am 1999; 18: 717-729.
13. Dykewic Z. Drug Allergy. In Slavin R., Reisman R. (eds) Expert Guide to Allergy and Immunology. Philadelphia, American College of Physicians: 1999; 127-160.
14. Liberman P. Anaphylaxis and Anaphylactoid. J. Adkinson IV et al. Middletons Allergy Principles and Practice 6th end. Philadelphia PA Mosby; 2003: Chapter 83.
15. Schatz M. Adverse reactions to local anesthetics. Immunol and Allergy Clin. Amer. 1992; 12: 585.
16. Schwartz L. Tryptase. A Clinical inductor of mast cell-depend events" Allergy Proc. 1994; 15(3): 119-123.

SUMMARY

MAIN PRINCIPLES OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF DRUG ALLERGY CAUSED BY LOCAL ANAESTHETICS

Machavariani B., Sakandelidze Ts., Chichua Z., Saparishvili I.

Tbilisi State Medical University

Often reasons of drug allergy are local anaesthetics. True allergic reactions are presented by the contact allergic dermatitis (the 4th type of allergic reaction, mediated by sensitized G- lymphocyte), while the reactions of instant type such as anaphylactic one can be observed rarely. So, if the drug allergy is clinically presented by contact allergic dermatitis, Novocain can be replaced by Lydocaine as they don't have similar chemical structure (the same antigenic features). However, in case of the anaphylactic (pseudo allergic) reactions, the main focus become the general mechanisms of local anaesthetic effects (instant toxic effect which are the same as Novocain, Lydocaine and all other local anaesthetics. This is why in case of anaphylactic reaction the substitution of Novocain by Lydocaine is not recommended. When conducting a skin test, if the drug which had caused an allergic reaction has not been identified, it is better to use the drug of the 2nd group.

During the last 14 years the allergy department in the Central Clinic of TSMU, after negative skin tests (prick-test) on local anesthetics we conduct provocation tests on local anaesthetics which contain vasoconstrictive substance adrenaline (Ultracaine, Ubistezine, etc). In 2008 this test was conducted with 1125 patients. Only in two cases the allergic reactions were observed in the

form of edema and hyperemia of mucous membrane, headache and dizziness. In case of use of these drugs the system allergic reactions were not observed. So, the sublingual provocation test is a safe and reliable diagnostic test which prevents heavy system reactions, which correlates with data given by V. Pytski.

Although measurable test, pre-medication, desensitization in most cases gives us the opportunity to prescribe the proper medicine, we should not forget about potential danger of reaction appearance and be ready to relief the symptoms rapidly. In addition, we shouldn't forget about juridical, forensic aspects and, in particular, medical card must include informational agreement, precisely documented necessity of medical procedure, and respective consultations of specialists.

Key words: local anaesthetics, drug allergy, vasoconstrictive substance adrenaline diagnostic test.

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ, ВЫЗВАННОЙ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ

Мачавариани Б.В., Саканделидзе Ц.Г., Чичуа З.Дж., Сапаршвили И.У.

Тбилисский государственный медицинский университет

В обзоре представлены результаты анализа ретроспективной и текущей научной информации о патогенезе, диагностике и профилактике лекарственной аллергии, вызванной местными анестетиками.

Частой причиной лекарственной аллергии являются местные анестетики. Истинные аллергические реакции чаще представлены в виде контактного аллергического дерматита (IV тип аллергической реакции, опосредованный «сенсibilizированными» Т-лимфоцитами), а реакции немедленного типа, в том числе анафилактические, встречаются реже. Поэтому, в случаях, когда лекарственная аллергия клинически проявляется контактным аллергическим дерматитом, новокаин можно заменить лидокаином, так как они не имеют сходной химической структуры (общих антигенных свойств). Однако, при анафилактоидных (псевдоаллергических) реакциях на первый план выступают общие механизмы действия местных анестетиков (прямое токсическое действие), которое как у новокаина, так и лидокаина и других местных анестетиков одинаковы, поэтому заменять новокаин лидокаином не рекомендуется. В случаях, когда препарат, вызвавший аллергическую реакцию, неизвестен, кожные тесты предпочтительнее проводить препаратами второй группы.

В течение последних 14-и лет в аллергологическом отделении Центральной клиники ТГМУ после отрицательных кожных (prick-тест, внутрикожный) тестов на местные анестетики проводили провокационные пробы на местноанестезирующие средства, содержащие сосудосуживающее вещество адреналин (ультракаин, убестезин). В 2008 году эту пробу провели 1125 пациентам. Лишь в двух случаях отмечались поздние аллергические реакции в виде отека и гиперемии десен слизистой полости рта, головной боли, головокружения. При применении этих препаратов системных аллергических реакций не наблюдалось. Следовательно, подъязычная провокационная проба – вполне безопасный и надежный диагностический тест,

предотвращающий тяжелые системные реакции, что согласуется с данными других авторов.

Несмотря на то, что дозируемый тест, премедикация и десенсибилизация в большинстве случаев позволяют подобрать пациенту необходимый препарат, следует помнить о потенциальной опасности возникновения реакции и быть готовым к ее купированию. При этом нельзя игнорировать юридические, судебно-медицинские аспекты, в частности, в медицинскую карту должны быть внесены информированное согласие, четко документированная необходимость проведения процедуры и соответствующие консультации специалистов.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ЦИНКА И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ ВОЛН МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА НА КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Кутателадзе Н.С.

ООО «Тбилисский бальнеологический курорт» - Научно-практический центр курортологии, физиотерапии, реабилитации и лечебного туризма Грузии», Цхалтубское отделение

Хронический генерализованный пародонтит представляет серьезную медико-социальную проблему. Ее значимость определяется распространенностью этой патологии и ростом числа больных [1,2,5].

В настоящее время прослеживается тенденция увеличения частоты агрессивных форм хронического генерализованного пародонтита, влекущих за собой возникновение самых разных патологий [6,7].

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости изыскания новых, более эффективных средств лечения указанной патологии с использованием физиотерапевтических факторов, лишенных многих недостатков химиопрепаратов.

Целью данного исследования явилось изучение влияния комплексного лечения с использованием электрофореза цинка и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона на стоматологический статус и микробиологические показатели у больных хроническим генерализованным пародонтитом.

Материал и методы. Обследовано 73 больных хроническим генерализованным пародонтитом в возрасте 20-62 года; у 38-и из них отмечалась легкая тяжесть патологии,

у 35-и - средняя. 44 исследованных были женщины, 29 - мужчины. У 29-ти больных отмечалась стадия затихающего обострения, у 44-х - стадия ремиссии.

На фоне тщательного изучения анамнеза заболевания у больных до и после лечения изучались: состояние гигиены полости рта и тканей пародонта с помощью определения упрощенного индекса гигиены (ОНИ-S) и пародонтального индекса (PI), папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), индекс кровоточивости, стойкость капилляров десны и парциального напряжения кислорода в десне.

Для определения ОНИ-S, PI, РМА и индекса кровоточивости использовались рекомендации Zuhrt R. и Kleber M. [8]. Стойкость капилляров десны изучалась по методике Кулаженко В.И. [3]. Парциальное напряжение кислорода в десне определялось полярографически.

Для определения бактериальной обсемененности пародонтальных карманов использовались рекомендации Олейника И.И. и Максимовского Ю.М. с соавт. [4].

Лечение больных заключалось в приеме ими по 12-14 процедур электрофореза цинка и облучений электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона

(ЭМП ВММД). Процедуры проводились ежедневно, кроме воскресных дней.

Интервал между процедурой электрофореза и облучением ЭМП ВММД составлял 3-4 часа.

Электрофорез проводился с помощью аппарата «Поток-1» (Россия) и раздвоенных электродов. Использовался наддесневой электрофорез. При этом пластинки раздвоенного электрода-анода накладывались на десневой край верхней и нижней челюстей через гидрофильную прокладку, смоченную 2% раствором хлористого цинка и фиксировались пальцами больного. Пластинку электрода-катода с прокладкой, смоченной теплой водопроводной водой, фиксировали на предплечье. Сила тока при проведении процедур составляла 0,2-0,3 мА на см² площади анода. Продолжительность сеанса электрофореза составляла 14-15 мин.

Для облучений ЭМП ВММД использовался аппарат «АМФИТ-0,2.10-01» (Россия). При проведении процедуры, пациент, удерживая в руке прибор за ручку, вводил в преддверие полости конец рупорной насадки, который был ориентирован перпендикулярно облучаемому участку, и проводил прибором в проекции переходной складки поочередно в верхней и нижней челюстях. Суммарная продолжительность воздействия в одном сеансе облучения ЭМП ВММД составляла 24-28 минут.

До проведения комплексного лечения, больных обучали правилам индивидуальной гигиены полости рта и удаляли над- и поддесневые зубные отложения (налет и зубной камень) с помощью ультразвукового аппарата «Vector» производства фирмы «Durr Benta» (Германия).

В процессе лечения физическими факторами контролировалось соблюдение больными правил личной гигиены полости рта.

Результаты и их обсуждение. Исследованиями было установлено повышение величин ОНІ-S, PI, РМА и индекса кровоточивости, снижение стойкости капилляров и парциального напряжения кислорода в деснах.

Величина упрощенного индекса гигиены (ОНІ-S) у подавляющего большинства больных свидетельствовала о хорошем состоянии гигиены полости рта, что было вызвано удалением у исследованных зубного налета и зубного камня до начала комплексного лечения.

В то же время, величины ОНІ-S, PI, РМА повышались по мере утяжеления хронического генерализованного пародонтита. Обратные изменения претерпевали стойкость капилляров десны и парциальное напряжение кислорода в деснах.

В частности, при поступлении на лечение, величина ОНІ-S составляла $0,724 \pm 0,021$ балла при легкой тяжести хронического генерализованного пародонтита и $0,951 \pm 0,025$ балла - при средней тяжести патологии (N - $0,464 \pm 0,026$ балла); PI, соответственно, по тяжести заболевания - $2,128 \pm 0,047$ балла и $3,091 \pm 0,032$ балла (N - 0 баллов); индекс РМА - $22,158 \pm 0,391\%$ и $36,029\% \pm 0,561\%$ (N - 0 %); индекс кровоточивости - $2,105$ балла $\pm 0,050$ балла и $2,742 \pm 0,073$ балла (N - 0 баллов); стойкость капилляров десны - $28,158 \pm 0,267$ сек. и $15,111 \pm 0,358$ сек.; в десне - $31,758 \pm 0,077$ мм рт.ст. и $27,417 \pm 0,110$ мм рт.ст. (N - $41,216 \pm 0,162$ мм рт.ст.).

Комплексное лечение с использованием электрофореза цинка и ЭМП ВММД вызывало у больных хроническим генерализованным пародонтитом уменьшение ОНІ-S, пародонтального и папиллярно-маргинально-альвеолярного индексов. Обратные изменения претерпевали стойкость капилляров и парциальное напряжение кислорода в деснах. Указанные положительные сдвиги уменьшались по мере утяжеления патологии.

В частности, после лечения, величина ОНІ-S составляла $0,153 \pm 0,011$ балла при легкой тяжести хронического генерализованного пародонтита ($P < 0,001$) и $0,486 \pm 0,026$ балла - при средней тяжести патологии ($p < 0,001$); PI, соответственно, по тяжести заболевания, - $0,189 \pm 0,014$ балла ($p < 0,001$) и $1,634 \pm 0,032$ балла ($p < 0,001$); РМА - $2,263 \pm 0,334\%$ ($p < 0,001$) и $22,114 \pm 0,440\%$ ($p < 0,001$); индекс кровоточивости - $0,131 \pm 0,055$ балла ($p < 0,001$) и $1,142 \pm 0,059$ балла ($p < 0,001$); индекс стойкости капилляров десны - $56,316 \pm 0,370$ сек. ($p < 0,001$) и $3,285 \pm 0,411$ сек. ($p < 0,001$); парциальное напряжение кислорода в десне - $40,237 \pm 0,173$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и $33,271 \pm 0,400$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Из пародонтальных карманов у больных хроническим генерализованным пародонтитом нами было высеяно 14 родов и видов микроорганизмов: бактерии, фузобактерии, пептострептококки, пептококки, α -гемолитические стрептококки, актиномицеты, стафилококки, вейллонеллы, трепонема, превотеллы, боррелии, коринобактерии, лептотрихии, энтеробактерии. Следует отметить, что в пародонтальных карманах выявлялись не отдельные роды и виды микроорганизмов, а их многокомпонентные ассоциации.

Число родов и видов бактерий, составлявших эти ассоциации, увеличивалось по мере утяжеления патологии.

Комплексное лечение с использованием электрофореза цинка и ЭМП ВММД вызывало у больных хроническим генерализованным пародонтитом уменьшение родов и видов микроорганизмов, составляющих ассоциации бактерий в посевах из пародонтальных карманов. Этот

положительный процесс был более выраженным при легкой тяжести патологии.

В частности, до лечения в пародонтальных карманах ассоциации, состоящие из 7-и родов и видов микроорганизмов, выявлялись у 10-и (26,31%) больных с легкой тяжестью патологии и 14-и (40%) - со средней тяжестью: из 6 микроорганизмов, соответственно, по тяжести патологии, - у 11-и (28,94%) и 12-и (34,28%); из 5-и микроорганизмов - у 17-и (44,73%) и 9-и (25,71%) исследованных.

После проведения указанного лечения, в пародонтальных карманах ассоциации, состоящие из 7-и родов и видов микроорганизмов, выявлялись уже у 2-х (5,26%) больных с легкой тяжестью хронического генерализованного пародонтита и у 5-и (14,28%) - со средней тяжестью; из 6-и микроорганизмов, соответственно, по тяжести заболевания, - у 5-и (13,15%) и 8-и (22,85%); из 5-и микроорганизмов - у 10-и (26,31%) и 10-и (28,57%); из 4-х - у 21-го (55,26%) и 12-и (34,28%) исследованных.

Полученные нами данные указывают на бактерицидное действие комплексного лечения с использованием электрофореза цинка и ЭМП ВММД. На это указывает и уменьшение после лечения размеров колоний, образованных высейными на среды культурами микробов.

В частности, до лечения колонии малого размера образовывали культуры, высейные из пародонтальных карманов 4-х (10,52%) больных с легкой тяжестью хронического генерализованного пародонтита и 2-х (5,71%) - со средней тяжестью; колонии среднего размера, соответственно, по тяжести патологии - 8-и (21,05%) и 5-и (14,28%); колонии большого размера - 26-и (68,42%) и 28-и (80%) исследованных.

После комплексного лечения с использованием электрофореза цинка и ЭМП ВММД, колонии малого размера образовывали культуры, высейные из пародонтальных карманов 20-и (52,63%) больных с легкой тяжестью хронического генерализованного пародонтита и 13-и (37,14%) - со средней тяжестью; колонии среднего размера, соответственно, по тяжести патологии - 16-и (42,10%) и 18-и (51,42%); колонии большого размера - 2-х (5,26%) и 4-х (11,42%) исследованных.

Таким образом, комплексное лечение с использованием электрофореза цинка и ЭМП ВММД вызывает у больных хроническим генерализованным пародонтитом улучшение гигиены полости рта, ослабление, вплоть до исчезновения, воспалительного процесса в тканях пародонта и кровоточивости десен; повышает парциальное напряжение кислорода в деснах; оказывает бактерицидное действие на микрофлору пародонтальных карманов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Овчинникова В.В. Оценка эффективности локального применения препарата «Метрогел-дента» при воспалительных заболеваниях пародонта. Пародонтология 2002; 3: 30-32.
2. Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина 1998; 272.
3. Кулаженко В.И. Пародонтит и его лечение с применением вакуума. Одесса: Книжное изд-во 1960;286.
4. Олейник И.И., Максимовский Ю.М., Ушакова Т.В. и др. Влияние препаратов нитазола на микрофлору при пародонтите. Стоматология 1991; 6: 8-10.
5. Шнейдер О.Л., Бушуева Т.В. Иммунологические показатели при генерализованном пародонтите у больных с первичным гипотиреозом. Уральский медицинский журнал 2009; 1: 29-36.
6. Aithal G.P., Graggs J., Day C.P. et al. Role of polymorphisms in the interleukin-10 gene in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease. Dig. Dis. Sci. 2001; 46: 1520-15125.
7. Tezal M., Sullivsn M.A., Reid et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007; 133(5): 450-454.
8. Zuhrt R., Kleber M. Periodontologie. Leipzig: Medizin 1983; 432.

SUMMARY

EFRECT OF COMPLEX GENERALIZED TREATMENT USING ZINC ELECTROPHORESIS AND ELECTROMAGNETIC FIELD OF MILLIMETER RANGE WAVES ON CLINICAL, PHYSIOLOGICAL AND BACTERIOLOGICAL INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Kutateladze N.

Tskkaltubo Department of Ltd «Tbilisi Balneological Health-Resort - Scientific-Practical Center of Health-Resort Managing, Rehabilitation and Medicinal Tourism of Georgia»

Total of 73 patients with chronic generalized periodontitis have been studied. Among them in 38 patients a light form of this pathology was observed, while in 35 - mean form.

It has been established that a complex treatment with the usage of zinc electrophoresis and electromagnetic field of millimeter range waves evokes an improvement of the indices of stomatological status right up to normalization; increases partial pressure of oxygen tension in gums and has a bactericidal action on the microflora of parodontal pockets. This positive process is more expressed at light form of chronic generalized periodontitis.

Key words: chronic generalized periodontitis, electrophoresis, electromagnetic field, status, action, microflora, parodontal pockets.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ЦИНКА И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ ВОЛН МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА НА КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Кутателадзе Н.С.

ООО «Тбилисский бальнеологический курорт» - Научно-практический центр курортологии, физиотерапии, реабилитации и лечебного туризма Грузии», Цхалтубское отделение

Исследовано 73 больных хроническим генерализованным пародонтитом, у 38-и из них отмечалась легкая тяжесть заболевания, у 35-и - средняя.

Установлено, что комплексное лечение с использованием электрофореза цинка и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона вызывает

улучшение, вплоть до нормализации показателей стоматологического статуса; повышает парциальное напряжение кислорода в деснах и оказывает бактерицидное действие на микрофлору пародонтальных карманов. Этот положительный эффект более выражен при легкой тяжести хронического генерализованного пародонтита.

КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Мамедбейли А.К. Рагимова Н.Д.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра нервных болезней II и медицинской генетики, Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Я. Фараджевой, Баку, Азербайджан

Внутриутробная инфекция (ВУИ) является одной из важнейших проблем современного акушерства и перинатологии [5-8]. Значимость проблемы определяется тем, что ВУИ могут являться причиной всего спектра антенатальной патологии: инфекционных заболеваний, мертворождений, недонашиваний, задержки внутриутробного развития плода и аномалий развития.

Ведущая роль среди ВУИ принадлежит цитомегаловирусной (ЦМВИ), герпес-вирусной (ГВИ), хламидиозной инфекциям (ХИ), уреаплазмозу [2-4,9,11].

Врожденные инфекционные поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных занимают особое место не только ввиду высокой частоты, но и по количеству исходов, которые варьируют в широких пределах от антенатальной гибели плода до формирования врожденных пороков, тяжелых и умеренно выраженных остаточных явлений.

Этиологический и клинический полиморфизм ВУИ у новорожденных, проблемные вопросы их диагностики и лечения имеют весьма важное значение в

педиатрической практике. В этой связи, актуальны исследования, посвященные вопросам патогенеза, ранней диагностики, особенностям неврологических нарушений, иммунного статуса у новорожденных при ВУИ различной этиологии. Вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Целью настоящего исследования явилось определение клинико-эхографических характеристик поражения центральной нервной системы и иммунологических особенностей у новорожденных детей с внутриутробными инфекциями различной этиологии.

Материал и методы. В ходе исследования под наблюдением находилось 132 новорожденных, среди которых встречались дети как с различными ВУИ, так и 30 новорожденных контрольной группы в возрасте от 2-х до 28-и суток жизни.

После определения вида возбудителя посредством методов полимеразно-цепной реакции (ПЦР), непрямой иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа (ИФА) и установления уровня специфических к микоплазму

антител М и G класса, инфицированные новорожденные были распределены на следующие группы: I группа - новорожденные с ЦМВИ (n=30), II группа – новорожденные с ГВИ (n=35), III группа – новорожденные с ХИ (n=17), IV группа – новорожденные (n=20) со смешанной инфекцией (СИ), V контрольную группу составили дети, результаты иммунологического и молекулярно-биологического исследований которых были отрицательными (n=30).

Клиническое наблюдение включало ежедневный осмотр новорожденных с регистрацией динамики общего состояния, оценкой неврологического, соматического статуса и основных патологических признаков. Проводились клинические анализы крови и мочи по общепринятым методикам, а также рентгенография грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, осмотр отоларинголога, окулиста, хирурга. Всем новорожденным выполнялась нейросонография в первые двое суток пребывания в стационаре, т.е. на 7-8-ые сутки жизни. Определялся кровоток передней мозговой артерии; проводилось ультразвуковое исследование внутренних органов; эхографическое исследование - на аппарате «Aloka SSD-1400» («ALOKA», Tokyo, Japan) с микроконвексным датчиком 5 МГц.

Для определения иммунологического статуса новорожденного использовали реакцию спонтанного розеткообразования; концентрацию сывороточных иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини; субпопуляционный состав лимфоцитов - с помощью проточной цитометрии; уровень цитокинов (ИЛ-1β и фактор некроза опухоли альфа ФНО-α) - твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови на аппарате «Chem well, Amareness Technology Inc», набор 1. протеиновый контур.

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Вычисления проводилось на компьютере с помощью электронной таблицы «MS EXCEL».

Результаты и их обсуждение. Клинико-статистический анализ состояния здоровья матерей обследованных детей показал, что к факторам риска возникновения перинатальной церебральной патологии при ВУИ можно отнести соматические заболевания матерей, которые диагностировались у 72%. Достоверно чаще экстрагенитальная патология наблюдалась у матерей новорожденных с ВГИ (62,9%) и инфекцией смешанной этиологии (86,7%).

Среди гинекологической патологии, выявленной у 62% матерей с ВУИ доминировали воспалительные заболевания гениталий и осложнения предыдущих родов, которые чаще встречались в III (70,6%) и IV (73,3%) группах. Частота самопроизвольного прерывания беременности во всех группах была практически одинакова, а мертворождение отмечалось только в группах с хламидийной и смешанной внутриутробной инфекциями. Отягощенный акушерский анамнез отмечен у матерей новорожденных, инфицированных цитомегаловирусной, хламидийной и смешанной инфекциями. Анализ течения беременности показал, что во всех группах частыми осложнениями были угроза прерывания беременности, ранние и поздние токсикозы. У матерей новорожденных с СИ в 55% случаев выявлено многоводие.

Осложненное течение родов (аномалии родовой деятельности, акушерские пособия, операции) чаще встречались во II и IV группах (таблица 1).

Таблица 1. Показатели факторов риска у матерей новорожденных с ВУИ различной этиологии и контрольной группы

Факторы риска	I гр. (n=30)	II гр. (n=35)	III гр. (n=17)	IV гр. (n=20)	Контроль- ная (n=30)
Возраст матери до 20 лет	2 6,7±4,6%	2 5,7±3,9%	1 5,9±5,7%	2 10,0±6,7%	2 6,7±4,6%
Возраст матери старше 30 лет	10 33,3±8,6%	15 42,9±8,4%	5 29,4±11,1%	12 60,0±11,0%	8 26,7±8,1%
Экстрагенитальные заболевания	20 66,7±8,6%*	24 68,6±7,8%*	11 64,7±11,6%*	16 80,0±8,9%*	10 39,3±8,6%
Гинекологические заболевания	16 53,3±9,1%	22 62,9±8,2%	12 70,6±11,1%	13 65,0±10,7%	10 33,3±8,6%
Отягощенный акушерский анамнез	18 60,0±8,9%*	21 60,0±8,3%*	9 52,9±12,1%*	11 55,0±11,1%*	7 23,3±7,7%
Осложнения беременности	30 100,0%*	29 82,9±6,4%*	15 88,2±7,8%*	17 85,0±8,0%*	16 53,3±9,1%
Осложнения родов	17 56,7±9,0%	18 51,4±8,4%	11 64,7±11,6%	12 60,0±11,0%	10 33,3±8,6%

примечание: * - p<0,01-по сравнению с контролем

Патологическое течение беременности и родов, прежде всего, отражалось на состоянии ребенка при рождении и особенностях его адаптации в раннем неонатальном периоде, проявляясь в виде функциональной недостаточности ЦНС и других внутренних органов.

Изучение особенностей неврологического статуса у новорожденных с различными ВУИ показало, что поражение нервной системы при герпетической инфекции обычно проявляется синдромами, свойственными перинатальным повреждениям мозга – угнетение, возбуждение, судороги, кома. Тяжесть и длительность упомянутых синдромов весьма вариабельны. У новорожденных с герпес-вирусной инфекцией доминировал синдром угнетения ЦНС

в виде снижения уровня церебральной активности, мышечной гипотонии, гипорефлексии. Одним из частых проявлений поражения ЦНС являлись глазодвигательные нарушения.

Наиболее часто у новорожденных с ЦМВИ отмечались симптомы возбуждения ЦНС на фоне умеренно сниженной двигательной активности мышечной гипотонии, а также судорожные эквиваленты, приступы вторичной асфиксии, фокальные и генерализованные судороги, патологическая глазная симптоматика.

Судорожный синдром в виде фокальных и генерализованных судорог наблюдался во всех группах приблизительно с одинаковой частотой (таблица 2).

Таблица 2. Основные неврологические симптомы у новорожденных с ЦМВИ и контрольной группы

Неврологические симптомы	I гр. (n=30)	II гр. (n=35)	III гр. (n=17)	IV гр. (n=20)	Контрольная (n=30)
Синдром угнетения ЦНС	10 33,3±8,6%	19 53,3±8,4%	11 64,7±11,6%	20 55,0±11,1%	10 33,3±8,6%
Синдром возбуждения ЦНС	16 53,5±9,1%	14 40,0±8,3%	5 29,4±11,1%	7 35,0±10,7%	9 30,0±8,4%
Тремор конечностей	11 36,7±8,8%	11 31,4±7,8%	5 29,4±11,1%	5 25,0±9,7%	7 23,3±7,7%
Клонус стоп	2 6,7±4,6%	7 20,0±6,8%	2 11,8±7,8%	2 10,0±6,7%	1 3,3±3,3%
Мышечная гипотония	20 66,7±8,6%*	13 37,1±8,2%*	10 58,8±11,9%*	11 55,0±11,1%*	–
Мышечный гипертонус	7 23,3±7,7%	8 22,9±7,1%	4 23,5±10,3%	2 10,0±6,7%	9 30,0±8,4%
Мышечная дистония	–	–	5 29,4±11,1%	5 25,0±9,7%	5 16,7±6,8%
Оживление физиологических рефлексов	8 26,7±8,1%	7 20,0±6,8%	2 11,8±7,8%	5 25,0±9,7%	12 40,0±8,9%
Угнетение физиологических рефлексов	16 53,5±9,1%**	18 51,4±8,4%**	14 84,2±9,2%**	12 60,0±11,0%**	8 26,7±8,1%
Судорожный синдром	11 36,7±8,8%**	12 34,3±8,0%**	3 17,6±9,2%**	8 40,0±11,0%**	3 10,0±5,5%
Судорожные эквиваленты	16 53,5±9,1%*	16 45,7±8,4%*	8 47,1±12,1%*	9 45,0±11,1%*	5 16,7±6,8%
Патологическая глазная симптоматика	12 40,0±8,9%	7 20,0±6,8%	10 58,8±11,9%	12 60,0±11,0%	17 56,7±9,0%

примечание: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,005$ – по сравнению с контролем

Согласно результатам наших исследований, гемодинамические изменения геморрагического, ишемического (стойкое снижение мозгового кровотока) и сочетанного (ишемическо-геморрагического) характера протекали более тяжело у новорожденных с ГВИ (рис. 1).

При ЦМВИ и ГВИ обнаруживались эхографические изменения головного мозга в виде диффузного отека паренхимы или повышения перивентрикулярной эхогенности с последующим развитием кистозной дегенерации.

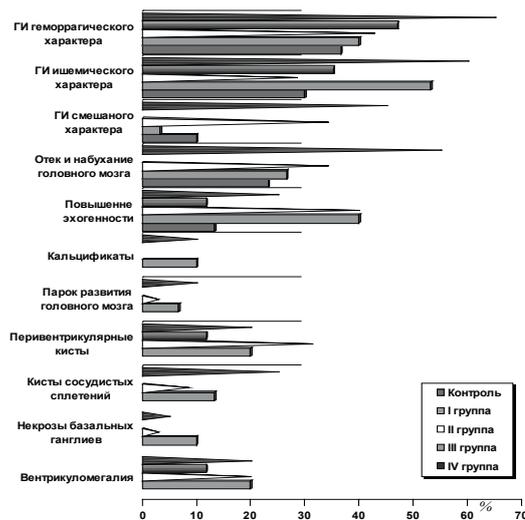


Рис. 1. Эхокардиографические признаки церебральной патологии у новорожденных с ВУИ

Таблица 3. Эхографические признаки церебральной патологии у новорожденных с ЦМВИ и контрольной группы

Характер эхографических изменений	I гр. (n=30)	II гр. (n=35)	III гр. (n=17)	IV гр. (n=20)	Контрольная (n=30)
Гемодинамические изменения геморрагического характера (ПВК I-III степени)	12 40,0±8,8%	15 42,9±8,4%	8 47,1±12,1%	13 65,0±10,7%	11 36,7±8,8%
Гемодинамические изменения ишемического характера	16 53,3±9,1%	10 28,6±7,6%	6 35,3±11,6%	12 60,0±11,0%	9 30,0±8,4%
Гемодинамические изменения смешанного характера	1 3,3±3,3%**	12 34,3±8,0%**	—	9	3 10,0±5,5%**
Отек и набухание головного мозга (повышение эхогенности мозговой ткани в целом, размытость контуров подкорковых ганглиев, нечеткость борозд и щелей)	8 26,7±8,1%	12 34,3±8,0%	—	11 55,0±11,0%	7 23,3±7,7%
Повышение эхогенности в перивентрикулярной области	12 40,0±8,9%**	14 40,0±8,3%**	2 11,8±7,8%**	5 25,0±9,7%**	4 13,3±6,1%**
Кальцификаты	3 10,0±5,5%	—	—	2 10,0±6,7%	—
Порок развития головного мозга.	2 6,7±4,6%	1 2,9±2,8%	—	2 10,0±6,7%	—
Перивентрикулярные кисты	6 20,0±7,3%*	11 31,4±7,8%*	2 11,8±7,8%*	4 20,0±8,9%*	—
Кисты сосудистых сплетений	4 13,3±6,2%	3 8,6±4,7%	—	5 25,0±9,7%	—
Некрозы базальных ганглиев	3 10,0±5,5%	1 2,9±2,8%	—	1 5,0±4,9%	—
Вентрикуломегалия	6 20,0±7,3%**	7 20,0±6,8%**	2 11,8±7,8%**	4 20,0±8,9%**	—

примечание: * $p < 0,01$; ** - $p < 0,05$ - по сравнению с контролем

У новорожденных со смешанной инфекцией гипоксически-ишемическое поражение ЦНС встречалось почти в 90% случаев. Результаты наших исследований показали, что тяжелые поражения мозга с неблагоприятными исходами (детский церебральный паралич, парезы, эпилепсия) могут быть обусловлены герпесвирусной и смешанной (герпес-цитомегаловирусной) инфекциями (таблица 3).

Наряду с клинико-эхографическими признаками поражения ЦНС у 69% новорожденных с ВУИ были выявлены нарушения соматического статуса, которые проявлялись со стороны органов дыхания, сердца, желудочно-кишечного тракта в виде общего отека, геморрагического, гепатолиенального синдромов, затяжного течения желтухи.

Основными факторами патогенеза внутриутробных инфекций является вирусемия и, по всей вероятности, иммунодефицитное состояние новорожденных. Одновременное определение противовирусных IgG и IgM и вирус-специфических антигенов в крови матери и новорожденного является ценным методом диагностики этих инфекций.

Изучали как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Анализ показателей состояния клеточного звена иммунной системы новорожденных выявил достоверные различия между основными и контрольными группами. Так, у новорожденных с ВУИ по отношению к контрольной группе наблюдалось снижение субпопуляций CD3+ (Т-лимфоцитов) во всех группах. Содержание Т-лимфоцитов (CD3+) у новорожденных I группы с ЦМВИ составило 37,5%, во II группе (ГВИ) - 52,5%, в III группе (ХИ) - 34,6%, в IV (СИ) группе - 33,2%, тогда как в группе здоровых детей эти данные были достоверно выше 61,7% ($p < 0,001$).

Уменьшение количества CD3+ лимфоцитов у инфицированных новорожденных может быть косвенным доказательством угнетающего влияния ВУИ на лимфопоэз. Выявлено и статистически достоверное различие между группами детей в отношении значений Т-лимфоцитов – хелперов/индукторов (CD4+). На наш взгляд, этот показатель имеет важное значение, так как помимо функций индукторов и помощников иммунного ответа, они обладают цитотоксической активностью

против клеток, инфицированных вирусами герпеса. Так, у детей с СИ отмечался низкий уровень CD4+ - 22,4%, с ЦМВИ - 24,3%, с ХИ - 27,6% по отношению к здоровым детям - 41,2% ($p < 0,001$). Сравнительный анализ выявил и существенное снижение количества Т-лимфоцитов цитотоксических супрессоров (CD8+): в I группе (ЦМВИ) этот показатель составил 14,2%, во II группе (ГВИ) - 18,5%, в III группе (ХИ) - 14,9%, в IV (СИ) группе - 10,8%, по отношению к группе здоровых детей эти данные были достоверно выше 20,5% ($p < 0,001$). Возможно, депрессия CD8+ субпопуляций Т-лимфоцитов является следствием прямого и избирательного действия инфекции на эти клетки или служит фоном внутриутробного инфицирования (рис. 2).

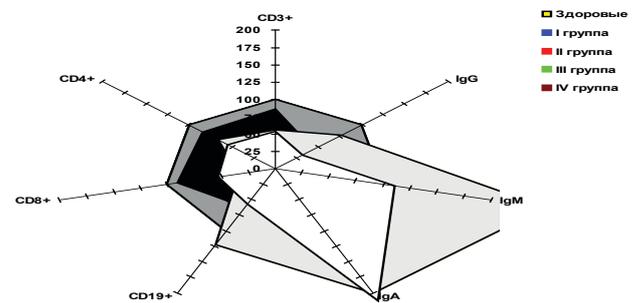


Рис. 2. Показатели иммунитета у новорожденных с ВУИ

С учетом ведущей роли иммунной системы в патогенезе реализации ВУИ, нами было изучено содержание уровня ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови у 50-и новорожденных. При исследовании сывороточных цитокинов у новорожденных с ВУИ наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α по сравнению со здоровыми новорожденными.

Согласно проведенным исследованиям, уровень ИЛ-1 β был выше в 3,75 раз у новорожденных с ЦМВИ, в 3,55 раза у новорожденных с ГВИ, в 3,37 раза - с ХИ и в 4,1 раза - с СИ по сравнению со здоровыми детьми. Аналогичная динамика отмечается в содержании уровня ФНО- α : у новорожденных I группы - 0,190 нг/мл, II - 0,238 нг/мл, III - 0,235 нг/мл, IV - 0,201 нг/мл, что соответственно, в 1,5; 1,9; 1,84; 1,64 раза достоверно выше по сравнению со здоровыми новорожденными (таблица 4).

Таблица 4. Уровень ИЛ1 β и ФНО- α в сыворотке крови у новорожденных детей с ВУИ

Показатели	I (n=10) нг/мл	II (n=10) нг/мл	III (n=10) нг/мл	IV (n=10) нг/мл	Контрольная группа (n=10) нг/мл	p
ИЛ-1 β	0,623 \pm 0,036	0,589 \pm 0,038	0,559 \pm 0,032	0,677 \pm 0,045	0,166 \pm 0,034	<0,001
ФНО- α	0,190 \pm 0,013	0,238 \pm 0,0169	0,235 \pm 0,019	0,201 \pm 0,016	0,128 \pm 0,049	<0,001

Предполагаем, что высокий уровень ИЛ-1 β указывает на интенсивность иммунологических реакций в организме ребенка и может являться прогностическим критерием, в частности, по развитию неврологических нарушений у новорожденных с ВУИ. Антигенная нагрузка, очевидно, встречается чаще у новорожденных детей с патологией ЦНС. Высокие концентрации ИЛ-1 β вызывают иммунный ответ на возможное в условиях острой гипоксии в родах повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и попадание в циркуляцию мозговых аутоантигенов. Вышеизложенное, по всей вероятности, играет значимую роль в патогенезе перинатального поражения ЦНС. По данным Барашнева Ю.И. [1], почти 40% доношенных новорожденных имеют ФНО- α активность в сыворотке пуповиной крови. Моноциты пуповиной крови хорошо продуцируют ИЛ-1 β фактор, активирующий лимфоциты, имеющие важное значение для запуска специфического иммунного ответа. В этом плане результаты наших исследований согласуются с данными Барашнева Ю.И.

Вместе с тем, активация моноцитов может происходить за счет других, не мозговых антигенов. Высокий уровень ИЛ-1 β может являться пусковым фактором воспалительных деструктивных реакций, приводящих к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и предшествующих появлению неврологической симптоматики в раннем периоде адаптации. Данные наших исследований подтверждают результаты наблюдений Brion C. et al. [10] о том что, пожизненным носителем вируса являются лимфоциты крови, однако, он может жить и в моноцитах.

Таким образом, проведенные исследования показали, что диагностика внутриутробной инфекции представляет значительную трудность и возможна при анализе данных клинических, инструментальных и лабораторных исследований. В результате был установлен высокий риск поражения головного мозга у новорожденных с ВУИ, выделены клинические варианты и эхографические особенности поражения головного мозга. Изучение особенностей иммунных функций мозга новорожденного ребенка при воздействии патологических факторов (гипоксии, инфекции) позволяет оценить тяжесть поражения ЦНС, что, безусловно, способствует оптимизации мероприятий по интенсивной терапии, полноценной реабилитации и снижению уровня инвалидизации детей с перинатальной патологией. Вышеуказанное еще раз подтверждает, что определение в сыворотке крови ИЛ-1 β и ФНО- α позволяет своевременно прогнозировать, оценить тяжесть поражения ЦНС у новорожденных с ВУИ и тем самым, обеспечить раннюю коррекцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Изд. «Триада-Х»; 2001: 640.
2. Гулиев Н.Д., Али-заде С.Ф. Особенности клеточного иммунитета у новорожденных детей с цитомегаловирусной инфекцией. Азербайджанский журнал онкологии и смежных наук 2004; 2: 194-196.
3. Горбунов Е.Ф. Внутриутробные инфекции, их значение в перинатальной патологии, возможности диагностики и профилактики. Вестник Новгородского государственного университета 2006; 35: 42-44.
4. Кадиева Ф.Г. Клинико-иммунологические особенности новорожденных с задержкой внутриутробного развития от матерей, инфицированных вирусами группы герпес. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Махачкала: 2007; 15.
5. Озерова О.Е., Кудашов Н.И., Орловская И.В., Пенькова Ж.П. Роль эхоэнцефалографии в оценке структурных изменений головного мозга новорожденных с внутриутробной герпес-цитомегаловирусной инфекцией. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии 2000; 3: 201-211.
6. Ожегов А.М., Мякишева Л.С., Плахотина Н.Г. Частота выявления инфекций, относимых к внутриутробным, в соматическом стационаре у детей Удмуртии. Педиатрия 2000; 4: 61-63.
7. Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998; 3: 7-13.
8. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Г.П.Иванова и др. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей. Педиатрия 2007; 86 (1): 101-113.
9. Aujard Y, Maury L, Doit C, et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections in newborns: personal data and review of the literature. Arch Pediatr 2005; 12(Suppl. 1): 12-18.
10. Brion C.A., Orange J.S., Salzar-Mather T.P. Early murine Cytomegalovirus infection induces liver natural killer cell inflammation and protection through macrophage inflammatory protein 1 (MIP 1)- depend pathways. Experimental Medicine 1998; 187: 1-14.
11. Stehel E.K., Sancerz P.Z. Cytomegalovirus infection in the fetus and neonate. NeoReviews 2005; 6: 38-45.

SUMMARY

CLINICAL AND ECHOGRAPHIC FEATURES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AFFECTION IN NEWBORNS WITH INTRA-UTERINE INFECTION OF VARIOUS ETIOLOGIES

Mamedbeyli A., Ragimova N.

Azerbaijan Medical University, Department of Neurology II and Medical Genetic; K. Faradjev Scientific Research Institute of Pediatrics, Baku, Azerbaijan

The aim of the research was to determine clinical and echographic features of central nervous system damage and immunological peculiarities of new born with prenatal infections of different etiology.

132 newborns with various intrauterine infections were included to the actual study. The following risk factors for developing of intrauterine infection with primary affection of CNS in newborns were taken into consideration: maternal age ≥ 30 ; chronic extragenital and gynecologic disorders, and complicated obstetric history. The heaviest forms of a cerebral pathology were associated with CMVI, Herpes virus and infections with mixed etiology. The most typical echographic symptoms of cerebral affections in newborns with CMVI were bilateral cysts in the field of caudate-thalamus cuttings and caudate nucleus of thalamus (20%), the others were less frequent: calcifications (10%), cysts with primary localization in parietal and occipital areas (13,3%); at

HVI - presence of a hypostasis and swelling of the brain (34,3%), cysts in the field of frontal, temporal both parietal shares (14%) and changes in ventricular system of a brain (20%). The hemodynamic changes of haemorrhagic character (47,1%), and also parenchymatous cysts (11,8%) were more often observed in newborns with infection of chlamydial etiology. The mix intrauterine infections were accompanied with development of heavy hemodynamic infringements (64%) and polymorphic structural changes.

Key words: prenatal infections, newborns, immunological peculiarities, central nervous system damage, of new born with prenatal infections.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Мамедбейли А.К. Рагимова Н.Д.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра нервных болезней II и медицинской генетики,
Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Я. Фараджевой, Баку, Азербайджан*

В результате комплексного обследования 132-х новорожденных была выявлена высокая частота встречаемости поражения ЦНС при внутриутробных инфекциях. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей показал, что большинство новорожденных с внутриутробными инфекциями родились от матерей с хроническими соматическими, гинекологическими заболеваниями, с неблагоприятным течением беременности и родов.

Самые тяжелые формы поражений ЦНС встречались при действии цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), герпес вирусной и инфекции смешанной этиологии. Наиболее характерными эхографическими признаками поражения головного мозга у новорожденных при ЦМВИ являются билатеральные кисты в области

каудоталамической вырезки и хвостатого ядра таламуса (20%), кальцификаты (10%), кисты с преимущественной локализацией в теменных и затылочных областях (13,3%); при гипервирусной инфекции - наличие отека и набухание мозга (34,3), стойкое снижение мозгового кровотока, кистозные полости в области лобных, височных и теменных долях (14%) и изменение желудочковой системы головного мозга (20%).

У новорожденных с инфекцией хламидийной этиологии чаще наблюдаются гемодинамические изменения геморрагического характера (47,1%) и паренхиматозные кисты (11,8%). Смешанные внутриутробные инфекции сопровождаются развитием тяжелых гемодинамических нарушений (64%) и полиморфных структурных изменений.

AGE-RELATED CHANGES OF SEX HORMONES - LEVEL AMONG MALES IN POPULATIONS WITH HIGH INDEX OF LONGEVITY

Dalakishvili S., Didebulidze N., Sumbadze Ts., Bakuradze N., Melikadze E.

Al. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

One of the key points, the modern medicine is concerned with, is the study of the problems related to the aging and longevity. Primarily, this is due to the significant demographic shifts occurred in the society - prolongation of the human life span as well as growth of the number of advanced aged people. According to the UN data the average life expectancy in the countries of mature economy grows steadily. During the last century it was increased from the age of 49 years to 79 years and as it is prospected will reach 85 years. Increasingly, it is referred to not only and not just mere prolongation of life as a whole, but mostly the increase of life quality, extension of the active life terms.

Traditionally, the aging is associated with the decrease of a reproductive function of the body. The start of the menopause in the case of middle aged females characterizes the end of the reproductive period. As for the decrease of the level of sex hormones, it leads to the postmenopausal urogenital, vegeto-vascular, psychological disorders as well as to the increase of risk of the cardio vascular diseases and osteoporosis. In this direction the programs concerning the maintenance and improvement of health of the senior women have been increasingly developed for the last three decades. As the result of successes in the studying physiology and pathology of the climacteric and wide introduction of the substitutive hormonotherapy in the practice, there was reached decrease of the frequency of ischemic heart disease, acute myocardial infarction, and osteoporosis in the cases of senior women and their life quality was significantly improved.

The men's aging process differs from the same process of women, although clinical signs may appear in the similar ways. It is believed, that with the males there is no andropause, analogical to the menopause with the women, as the functioning of masculine genital glands (gonads) is not stopped with aging. In spite of this, sometimes clinicians note the partial progressive deficiency of androgens in the cases of men aged 30-40 years and more. These cases are limited, are not spread in the whole population and are called partial androgenic insufficiency in senior males. This is the slow physiologic process, which follows the decrease of the concentration of the hormones, as well as their production and efficiency; this also concerns the decrease of the receptor ability as the reply to the stimulant [1,7,10]. The symptoms of partial androgenic insufficiency in senior males may be connected with the disorders of all physiological functions, including heart, lung, liver, kidney and brain, bones and bone marrow and endocrine system functions. It is noted that after 30-40 years the level of

testosterone is decreasing about 1-2% annually. Though in case of chronic collateral diseases (diabetes mellitus, arterial hypertension, and ischemic heart disease/coronary disease) the level of testosterone is 10-15 % lower than the one of healthy individuals of the same age.

In the available scientific literature we could not find any thesis concerning the study of the partial androgenic insufficiency in senior males residing in Georgia. Therefore, our research aimed at studying the changes in the content of the sex steroids and gonadotrophic hormones in the blood plasma of the healthy men residing in Georgia and representing various age groups.

Material and methods. Hundred apparently healthy men, aged from 22 to 90 years and more, participated in the research: I group – men aged from 45 to 59 years (20 individuals); II group – men aged from 60 to 74 years (20 individuals); III group – men aged and from 75 to 89 years (20 individuals); IV group – men aged from 90 years and more (20 individuals). The group of 20 healthy men aged from 22 to 35 years served as the control/reference group (normal standards).

The blood for the analyses both in the age group members and control groups was taken from the median cubital vein at 9 o'clock a.m. The content of general testosterone, estradiol, luteinizing and follicle-stimulating hormones was determined by the radioimmunity method with using highly specific antisera and standardized reagents.

Results and discussion. The received data showed that the in the blood samples of the patients of all age groups was noted the moderate decrease of the average concentration of the testosterone in comparison to the control group and was as follows: in the 1st group – 66%, in the 2nd group – 53%, in the 3rd group 45% and in the 4th group 49% from the control. At the same time the average concentration of the estradiol and luteinizing hormones in the blood samples of the patients of all age groups was slightly increased. As for the fluctuation of the content of follicle-stimulating hormones, it did not over limit the accepted norms. Concentration of the mentioned hormones in comparison with the control was as follows: estradiol - in the 1st group –104%, in the 2nd group – 108%, in the 3rd group 117% and in the 4th group 104% from the control; luteinizing hormones - in the 1st group –109%, in the 2nd group – 105%, in the 3rd group 101% and in the 4th group 110 % from the control (Fig.).

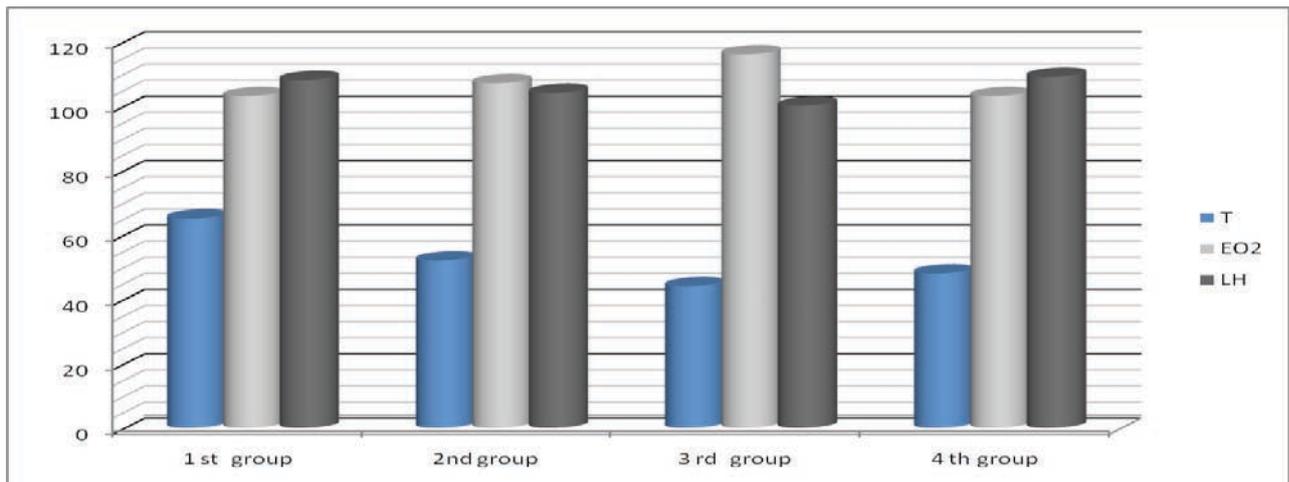


Fig. Percentage of testosterone content (T), estradiol (EO2) and luteinizing hormones (LH) in the blood samples of the men of various age groups (100% is understood as the data of control/reference group)

Although the content of the general testosterone in the blood falls for all age groups, the concentration of this hormone was not below the limit (11 n mol/l) in any of the groups. This is the reason of accepting the wording “partial androgenic insufficiency”. In the majority of cases there is no absolute hypogonadism. In fact there is the significant decrease of the hormone level in comparison to the sample of the same kind of patient in earlier age[2,3,6]. According to the scientific literature the most comprehensible reason for occurrence of androgens deficiency in the cases of senior men is believed to be the violations on the level of interstitial cells as well as deregulation in the hypothalamic-hyperphysical system, i.e. hypogonadism in this case most likely has the mixed properties[5,9]. Besides, it has been discovered recently, that faster testosterone level falling occurs in the cases when men possess less number of CAG repetitions in a receptor gene to androgens[4,8].

Hence, according to V.P. Smetnik [3] “Syndrome of partial progressive insufficiency of the androgens is the reality and requires clear therapeutic treatment attitudes and development of substitutive hormonotherapy considering the collateral diseases, contraindicative substitutive hormonotherapy and long-term results. There is no doubt that in order to solve these problems it is necessary to conduct interdisciplinary cooperation of scientists and clinicians focusing on basic researches”. This will assist to extend adequate life of the aged man, making it possible for them to stay the active members of the society up to the extreme old age.

REFERENCES

1. Вадов В.В., Каличенко С.Ю., Существует ли у мужчин проблема возрастного дефицита андрогенов. Андрология и генитальная хирургия 2003; 2: 10-19.
2. Каррузерс М. Революция тестостерона. М.: 2004; 242.
3. Сметник В.П. Синдром частично прогрессирующего дефицита андрогенов у мужчин: миф или реальность? М.: 2007; 24.

4. Dobs A.S. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone. *Transdermal System Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(3): 18-21.
5. Feldman H.R. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging study. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87-2.
6. Ferrini R.L. Barret-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiology* 1998; 147: 750-4.
7. Gomula A.:Clinical effects of hCG treatment-new method of hormonal replacement therapy. *The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 2002.
8. Juenemann K.P. et.al.Androgen deficiency in benign prostate hyperplasia and prostate carcinoma patients. *The Official Journal of the International Society for the Study of Aging Male* 2002.
9. Tenover J.L. Male hormone replacement therapy including “Andropause”. *Endocrinol. Metab. Clin. North An.* 1998; 27: 969.
10. Vermeulen A. Androgen Replacement Therapy in the Aging Male – A Critical Evaluation. *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(6):125-129.

SUMMARY

AGE-RELATED CHANGES OF SEX HORMONES - LEVEL AMONG MALES IN POPULATIONS WITH HIGH INDEX OF LONGEVITY

Dalakishvili S., Didebulidze N., Sumbadze Ts., Bakuradze N., Melikadze E.

Al. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

The phenomenon of longevity as a kind of model of “physiological” aging has been the main research subject of the Department of Gerontology Institute of Morphology (Georgia) since 1970. The researches were conducted under the

Multiplan complex program “Bio-anthropological and social & ethnic investigation of nations and ethnic groups with high index of longevity” in the “long-liver” populations of Georgia. The research aimed at studying the changes in the content of the sex steroids and gonadotrophic hormones in the blood plasma of the healthy men aged from 45 to 90 and more years and residing in Georgia. The control reference group consisted of healthy man, aged from 22 to 35 years. In the blood of patients of all age groups there was observed the fall of the testosterone concentration by 34-55% as compared to the control group and growth of the content

of luteinizing hormones by 1-10%. There was not observed falling of the testosterone concentration below the normal limits in any age group (11 nmol/l). Therefore, syndrome of partial progressive insufficiency of the androgens is the reality and requires clear therapeutic treatment attitudes and development of substitutive hormonotherapy.

Key words: sex hormones, steroid hormones, age-related changes, androgens, testosterone, gonadotrophic hormone, luteinizing hormone in blood plasma, in aged healthy men, in Georgia.

РЕЗЮМЕ

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У МУЖЧИН В ПОПУЛЯЦИЯХ С ВЫСОКИМ ПОКАЗАТЕЛЕМ ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТИ

Далакишвили С.М. Дидебулидзе Н.А. Сумбадзе Ц.М., Бакурадзе Н.Н. Меликадзе Е.Б.

Институт морфологии им. Ал. Натишвили, Тбилиси, Грузия

Феномен долгожительства как своего рода модель «физиологического» старения с 1970 года является основной темой исследования отдела геронтологии Института морфологии Грузии. Исследования велись по многоплановой комплексной программе «Биолого-антропологическое и социально-этнографическое изучение народов и этнических групп с высоким показателем долгожительства» на «долгожительских» популяциях Грузии. Цель исследования – изучение изменений содержания половых стероидов и гонадотропных гормонов в плазме крови, живущих в Грузии здоровых мужчин в возрасте от 45 до 90 и старше лет.

Контролем служили здоровые мужчины в возрасте от 22 до 35 лет. В крови пациентов всех возрастных групп наблюдалось снижение концентрации тестостерона на 34-55% от контроля и повышение содержания лютеинизирующего гормона на 1-10%. Ни в одной возрастной группе концентрация тестостерона не вышла за нижний предел нормы (11 нмоль/л). Таким образом, синдром частичного прогрессирующего дефицита андрогенов является реальностью и требует четких терапевтических подходов и диктует необходимость разработки режимов заместительной гормональной терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КИШЕЧНЫХ ПАРАЗИТОЗОВ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ г. БАКУ

Халафли Х.Н.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра эпидемиологии, Баку

Кишечные паразитозы - наиболее распространенная патология во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, более чем у 16-и млн. из 50-и млн., ежегодно умирающих в мире, причиной смерти являются инфекционные и паразитарные заболевания [11], которые по сей день являются ведущей причиной летальных исходов. По числу больных заражения кишечными паразитами занимают третье место в мире. Паразитарные болезни

являются причиной задержки психического и физического развития детей, снижают трудоспособность взрослого населения [1,3,5]. Вызывая аллергизацию организма, они снижают сопротивляемость к инфекционным и соматическим заболеваниям, уменьшают эффективность вакцинопрофилактики [4,6-8]. По оценке Всемирного банка, экономический ущерб от кишечных паразитозов занимает четвертое место среди остальных патологий [11].

В последние десятилетия заметно изменилась эпидемиологическая ситуация - отмечаются рост распространенности и появление новых гельминтных инвазий, что обусловлено усилением миграционных процессов как внутри республики, так и за ее пределами, ухудшением экологических, социально-экономических условий, изменением климата и т. д. Существует опасность завоза несвойственных для нашей республики гельминтных инвазий, распространенных в государствах Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока и Африки.

Наблюдаемая в последние годы тенденция к росту гастроэнтерологических и аллергических заболеваний у детей, в определенной степени, также обусловлена гельминтной инвазией. Клинические проявления гельминтозов неспецифичны и могут иметь разные маски инфекционных и неинфекционных заболеваний, что затрудняет диагностику, осложняет течение уже имеющихся болезней у детей и способствует их хронизации в детском возрасте.

Целью данного исследования явилось изучение эпидемиологических особенностей распространения кишечных паразитозов в г. Баку.

Материал и методы. Нами наблюдались 424 жителей г. Баку. Проводилось комплексное паразитологическое обследование, при котором выявляли инвазированность кишечными гельминтозами и протозоозами. Использовали стандартные паразитологические методы Турдыева А.А. [4] Kato К., Miura М. [10] и Graham С. [8] в модификационных вариантах Чобанова Р.Э. с соавт. [5].

Диагностика гельминтозов осуществлялась с помощью: обнаружения яиц гельминтов в мазках фекалий; яиц остриц в соскобе с перианальных складок и ви-

зуального обнаружения яиц гельминтов или остриц в фекалиях, рвотных массах или при оперативном или эндоскопическом вмешательстве в брюшной полости или на прямой кишке. При исследовании фекалий использовался метод мазка, для диагностики энтеробиоза - метод соскоба.

Результаты исследований обрабатывали биометрическими методами - средняя арифметическая взвешенная, критерии Стьюдента и Ван дер Вардена.

Результаты и их обсуждение. Для выявления современных эпидемиологических особенностей распространения кишечных паразитозов среди населения нами проведено комплексное паразитологическое обследование 424-х жителей г. Баку. Выявленные в результате проведенных исследований кишечные паразитозы подразделили на следующие эпидемиологические группы: контагиозные паразитозы (энтеробиоз, лямблиоз, гименолипедоз), передающиеся фекально-оральным путем, преимущественно посредством контактов между донорами и реципиентами. Суммарная инвазированность ими составила - $43,9 \pm 2,4\%$. Довольно высокой оказалась инвазированность и геооральными паразитомами (аскаридоз, трихоцефалез, трихостронгилоидозы) - $20,5 \pm 1,9\%$ ($p > 0,001$), передача которых происходит через почву, преимущественно при потреблении загрязненных огородных культур. Группа биооральных паразитозов была представлена тениаринхозом, которым заражались, в основном, женщины при дегустации сырого мясного фарша из говядины, содержащего личиночные стадии возбудителя (цистицерки) - $0,9 \pm 0,4\%$ ($p > 0,001$). Нами выявлена также группа других паразитозов, эпидемиологическая и социально - эпидемиологическая значимость которых не столь велика - $2,1 \pm 0,6\%$ ($p > 0,001$)

Таблица 1. Инвазированность кишечными паразитомами населения г. Баку (в %)

Кишечные паразитозы		
Контагиозные паразитозы		
Энтеробиоз	92	$21,7 \pm 2,0$
Лямблиоз	71	$16,4 \pm 1,7$
Гименолипедоз	25	$5,8 \pm 1,1$
Всего	188	$43,9 \pm 2,4$
Геооральные паразитозы		
Аскаридоз	33	$7,4 \pm 1,2$
Трихоцефалез	39	$9,3 \pm 1,4$
Трихостронгилоидозы	17	$3,8 \pm 0,9$
Всего	89	$20,5 \pm 1,9$
Биооральные паразитозы		
Тениаринхоз	3	$0,9 \pm 0,4$
Прочие паразитозы	6	$2,1 \pm 0,6$
Всего	286	$67,4 \pm 2,2$

Кишечные паразитозы, воздействуя на здоровье детей, вызывают повышенную нервозность, замкнутость, малую активность, понижение аппетита, отставание в физическом развитии и учебе. Ослабляя организм детей, кишечные паразитозы создают благоприятные условия для развития сопутствующей заболеваемости. Обобщение резуль-

татов проведенного анкетирования показывает, что кишечные паразитозы оказывают многостороннее воздействие на организм, существенно снижая показатели здоровья среди инвазированных, по сравнению с неинвазированными. Результаты исследования влияния паразитозов на показатели здоровья у детей представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели негативного воздействия различных кишечных паразитозов на показатели здоровья детей (в %)

Анализируемые показатели	Инвазированные дети								Неинвазированные дети (n=94)	
	Георальные паразитозы (n=89)		Контагиозные паразитозы (n=174)		Биооральные паразитозы (n=23)		Всего (n=286)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Нарушения аппетита	15	16,5±3,9	56	32,4±3,5	3	13,8±7,2	74	25,9±2,5	5	5,2±2,2
Нервозность	11	12,6±3,5	47	27,1±3,4	3	13,8±7,2	61	21,3±2,4	3	2,9±0,1
Малая активность	10	11,6±3,4	50	28,9±3,4	4	19,2±8,2	64	22,3±2,5	4	4,2±2,2
Физическая недоразвитость (рост, вес)	16	18,4±4,1	46	26,2±3,3	4	19,2±8,2	66	23,0±2,5	8	8,8±2,9
Замкнутость	13	15,2±3,8	43	24,7±3,3	4	19,2±8,2	60	20,9±2,4	5	5,2±2,2
Отставание в учебе	18	20,5±4,3	62	35,6±3,6	5	23,5±8,8	85	29,7±2,7	12	12,3±3,4

Общеизвестно, что паразитозы, усваивая углеводы, витамины и минералы, существенно снижают потребность организма в них и, тем самым, оказывают негативное воздействие на здоровье. Одновременно, организм испытывает сильное воздействие метаболитов паразитов, обладающих выраженными токсическим и аллергическими свойствами. Поэтому приведенные в таблице показатели здоровья инвазированных детей намного хуже, чем у неинвазированных детей, что подтверждается достоверным значением критерия Ван дер Вардена ($X=4,07$, $p<0,001$).

В частности, приведенные показатели, в среднем, в 2,4 -7,3 раза выше у инвазированных, нежели неинвазированных детей. Более выражено негативное воздействие контагиозных паразитозов, что обусловлено их высоким уровнем инвазированности и частыми повторными заражениями.

Кишечные паразитозы, ослабляя организм инвазированных детей, создают благоприятные условия для развития сопутствующих заболеваний (таблица 3).

Таблица 3. Показатели сопутствующих заболеваний при кишечных паразитозах (в %)

Группы заболеваний	Дети		Взрослые	
	Инвазированные (n=286)	Неинвазированные (n=94)	Инвазированные (n=138)	Неинвазированные (n=82)
Соматические	5,6±1,3	2,6±1,6	11,2±2,7	6,7±2,6
Инфекционные	20,1±2,4	7,0±2,6	12,7±2,8	7,6±2,9
Кожные	15,4±2,1	3,9±2,0	12,1±2,8	6,8±2,8
Аллергические	16,2±2,2	4,6±2,2	9,4±2,5	5,2±2,4
Желудочно-кишечные	22,5±2,5	5,2±2,3	20,6±3,4	14,1±3,8

По данным представленных в таблице 2, у инвазированных детей частота сопутствующих заболеваний в 2,15 - 4,3 раза ($X=5,19$, $p<0,01$), а у инвазированных взрослых - в 1,4

- 1,8 раза ($X=3,05$, $p<0,05$) выше, чем у неинвазированных детей и взрослых. Таким образом, кишечные паразитозы являются косвенным показателем здоровья населения.

Анализ данных, полученных посредством анкетирования, показывает, что на инвазированность кишечными паразитами существенное влияние оказывает

социально-экономическое положение населения. Полученные данные позволили сгруппировать реципиентов с учетом социального статуса (таблица 4).

Таблица 4. Влияние уровня социального статуса на инвазированность детей кишечными паразитами

Уровень соц. статуса	Число обследованных детей	Число инвазированных детей	
		абс.	%
Очень низкий	126	108	85,4±2,0
Низкий	149	113	75,8±2,5
Средний	97	49	51,0±2,9
Высокий	52	16	32,4±2,7
Всего	424	286	67,4±2,2

В семьях с очень низким социальным статусом практически все члены инвазированы тем или иным видом кишечных паразитов - 85,4±2,0%. Такая же ситуация обнаруживается в семьях с низким социальным статусом - 75,8±2,5% (t=5,78, p<0,001). Уровень инвазированности заметно снижается в семьях со средним социальным статусом - 51,0±2,9% (t=11,78, p<0,001). Самый низкий уровень инвазированности выявлен в семьях с высоким социальным статусом - 32,4±2,7% (t=5,14, p<0,001). Однако, даже в семьях с высоким социальным статусом треть их членов оказываются инвазированными кишечными паразитами.

Таким образом, нами выявлено, что социально-экономические условия обуславливали широкое распространение различных эпидемиологических групп кишечных паразитов среди населения. Проведенные исследования показали, что кишечные паразитозы оказывают негативное воздействие на здоровье населения, способствуют развитию сопутствующих заболеваний и обусловлены социальным статусом населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдюхина Т.И. Современный взгляд на проблему гельминтозов у детей и эффективные пути ее решения. *Лечащий врач* 2004; 1: 14-18.
2. Бабаев Т.А., Мурсалов Р.С., Мамедзаде А.И. Применение вычислительной техники и математической теории эксперимента в научных исследованиях (учебное пособие). Баку: 1999; 86.
3. Заяц Р.Г., Рачковская И.В., Карпов И.А. Основы общей и медицинской паразитологии: Учеб.-метод. пособие. БГМУ, 2006; 184.
4. Турдыева А.А. К вопросу о методике исследования фекалий на простейшие кишечника. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*, 1967; 1: 99-103.
5. Чобанов Р.Э., Ханбутаева С.Н., Гусейнова А.С. Диагностика гельминтозов человека. Баку: 1993; 121.
6. Чобанов Р.Э., Агаев И.А., Халафли Х.Н. Саморегуляция эпидемического процесса при гельминтозах и влияние на нее интенсивных миграционных процессов. *Журнал химия, биология, медицина* 2000; 3: 95-99.

6. Chain de Bonilla L. Protozoarios Oportunistas. *Invest. Clin.* 2004; 32 (2): 55-57.
7. Cooper E. S., Whytte-Alleng C.A.M., Finzi-Smith J.S. Intestinal nematode infections in children: the pathophysiological price paid. *Parasitology* 2003; 104: 91-103.
8. Graham C. A device for the diagnosis of enterobius infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1941; 21,(4):159-161.
9. De Silva N., Guyatt H., Bundy D.A.P. Anthelmintics: a comparative review of their clinical pharmacology. *Drugs* 2002; 4: 769-788.
10. Kato K., Miura M. Comparative examination. *Jap. J. Parasitol.*, 1954; 26 (3): 35-40.
11. WHO. Prevention and control of intestinal parasitic diseases. Geneva: 1998; 749; 84.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGY ASPECTS INTESTINAL PARASITOSIS AMONG THE POPULATION OF BAKU

Khalafli Kh.

Department of Epidemiology, Azerbaijan Medical University

The aim of this study was to determine the prevalence of intestinal parasitosis in Baku and to evaluate its association with socio-economic and environmental factors.

In the research 424 residents of Baku were investigated. Intestinal helminths and protozoosis were revealed by means of Standard methods of investigation (A.A. Turdiev (1967), K.Kato, M.Miura (1954) and C.Graham (1941) in modification variants R.E.Cobanov et al. (1993)).

Data were analyzed using Student's t criterion and Van der Varden's X criterion.

Total cases of infectious-contagious disease was about of 42,5±2,4% of investigated persons; ascaris, trichocephalus, trichostrongylus was found in 19,1±1,9% (p>0,001). There were some persons infected with Taeniarhynchus

saginatae (mainly women)- $0,9 \pm 0,4\%$ ($p > 0,001$). In children the frequency of accompanying diseases was 2,15-4,3 times ($X=5,19$, $p < 0,01$) higher than, among the adults. It is well known that parasitic diseases are more common in communities with low socio economic conditions. Socio-economic factors associated with intestinal parasites among residents were investigated. The investigation showed that the current socio economic conditions have caused the increase of intestinal parasitosis. If left untreated, serious complications may occur due to parasitic infections.

Therefore, public health care employee as well as the officers of municipality and government should cooperate to improve the conditions, and also people should be informed about the signs, symptoms and prevention methods of the parasitic diseases.

Key words: protozoosis, intestinal helminthes, intestinal parasitic diseases, human intestinal parasitosis, helminthic infections, epidemiology.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КИШЕЧНЫХ ПАЗАРИТОЗОВ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ Г.БАКУ

Халафли Х.Н.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра эпидемиологии, Баку

Целью данного исследования явилось изучение эпидемиологических особенностей распространения кишечных паразитозов в г. Баку.

Проведено комплексное паразитологическое обследование 424-х жителей г. Баку, при котором выявляли инвазированность кишечными гельминтозами и протозоозами. Используются стандартные паразитологические методы Турдыева А.А., Kato К., Miura М. и Graham С. в модификационных вариантах Чобанова Р.Э. и соавт.

Результаты исследований обработаны следующими биометрическими методами: средняя арифметическая взвешенная, критерий Стьюдента, критерий Ван дер Вардена.

Суммарная инвазированность контагиозными паразитами на нашем материале составила $42,5 \pm 2,4\%$. Высокой оказалась инвазированность и георальными паразитами (аскаридоз, трихоцефалез, трихостронгилоидозы) – $19,1 \pm 1,9\%$ ($p > 0,001$). Группа биооральных паразитозов была представлена тениаринхозом. Уста-

новлено, что им, в основном, заражались женщины при дегустации сырого мясного фарша из говядины, содержащего личиночные стадии возбудителя (цистицерки) – $0,9 \pm 0,4\%$ ($p > 0,001$). Нами выявлена группа и других паразитозов, эпидемиологическая и социально – эпидемиологическая значимость которых не столь значима – $2,1 \pm 0,6\%$ ($p > 0,001$).

Среди инвазированных детей частота сопутствующих заболеваний была выше в 2,15-4,3 раза ($X=5,19$, $p < 0,01$), среди инвазированных взрослых в 1,4-1,8 раза ($X=3,05$, $p < 0,05$), нежели среди неинвазированных детей и взрослых.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что широкое распространение различных кишечных паразитозов среди населения обусловлено социально-экономическими условиями. Проведенные исследования показали, что кишечные паразитозы оказывают широкую гамму негативного воздействия на здоровье населения, благоприятствуют развитию сопутствующих заболеваний и взаимосвязаны с социальным статусом населения.

ASSESSMENT OF PHYSICIANS AWARENESS OF PATIENT'S RIGHTS IN GEORGIA

Manjavidze I., Beriashvili R., Zarnadze I.

Tbilisi State Medical University

Formalized in 1948, the Universal Declaration of Human Rights recognizes “the inherent dignity” and the “equal and unalienable rights of all members of the human family”. The mentioned statement is fundamental for development of essence about dignity and equality of all human beings, including the patient rights [2,3,8,9,11].

According to the UN Universal Declaration of Human Rights, the right to health is considered as to be an infeasible value that should be adequately influenced on the ongoing democratic processes and changes in the country [5,9,11,10].

Many studies revealed an urgent need for Government initiatives to provide more information on patient rights in relation to consent forms and advance statements. For patient rights to become a natural part of medical practice it is necessary to give priority to education of both patients and physicians about patient rights and to lay emphasis on an ethical approach in the patient–physician relationship [1,6,12].

The Georgian legislation on Patients’ rights covers most of the universal European principles for patients’ rights. Georgian Parliament adopted the law on Patients’ Rights in 2000. The law highlights a General provision of patients’ rights [4,6,7].

Material and methods. The overall purpose was to determine the level of physicians’ knowledge and understanding of patient’s rights from physicians’ point of view. 200 physicians from 12 medical institutions were surveyed by methods of interview.

Results and their discussion. A. Patient rights in health care practice

As it was revealed, the vast majority of surveyed physicians, responsible for the medical files of the patients share

the information with other attending physicians, when a patient is transferred for additional testing or follow-up treatment; they claimed that they give objective, timely and understandable information to patients about the possible consequences in the case of refusing medical treatment/interventions. They always provide objective and understandable information to patients about treatment schedule, the methods of payments and etc. physicians believe that they are always attentive to the needs of their patients in a timely fashion. 97% of physicians responded that, they constantly respect the dignity, traditions and religious beliefs of their patients.

Physicians perceive that patients usually use their right to access the charts of medical observations, test results, and other information about alternative treatment options, thus allowing patients to balance risks and benefits when various prescribed and/or recommended treatment alternatives are offered.

As from the results described above, it can be concluded that most of the listed rights are being used in daily medical practice. However, there are gaps in understanding and protection of the important rights. For instance, a significant number of patients do not exercise patients’ right to get the copies of their files. Moreover, only 40% of patients are aware about their right to ask for copy of medical records. This could be the reason why the patient cannot seek a second opinion from another physician because the copy of records serves as the starting point for the second physician. Patients’ right to appeal to court for financial and punitive damages is also not exercised by more than 20%. Introduction and proper implementation of the Law on Patient’s Rights will promote protection of patient’s safety; physicians will be adherent to standard safety procedures so malpractice and adverse events on patients will be minimized. (Fig. 1)

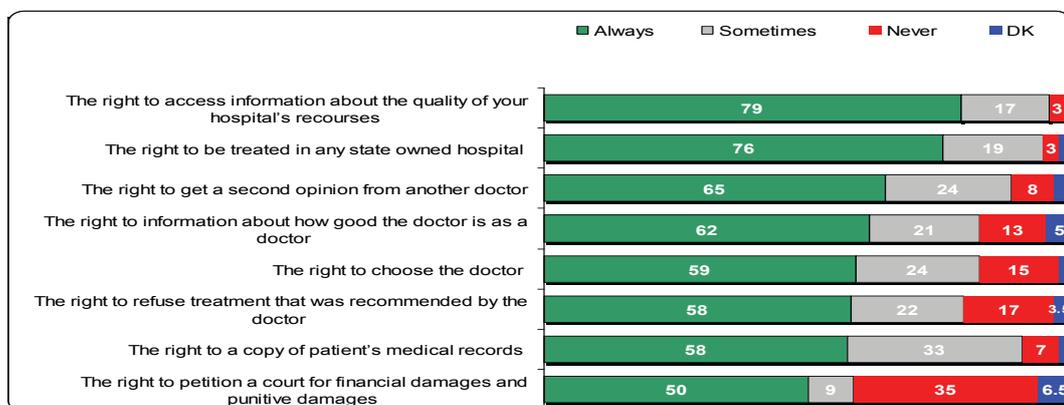


Fig. 1 Frequency of exercising patient's rights

B. Informed consent

The right to informed consent is one of the shared principles for patient's rights as it mentioned in Georgian legislation. According to Law, patients must provide informed consent before receiving medical treatment and intervention. Especially, written informed consent is necessary in providing medical services listed in Article 22(2) of the Georgian law on patients' rights. Data from the surveyed physicians showed that most of them did not require informed consent during their practice. Therefore, could be easily explained, why the most of the manipulations are done without informed consent. Every fifth respondent (20.5%) notes, that even surgeries are being performed without obtained written consent at their clinical facilities.

C. Confidentiality

According to the article 22 of the Georgian law on Patients' rights, healthcare providers should keep all information about patients confidentially during patients' lifetime as well as after patient's death. More than 57% of surveyed patients believe that information regarding their health is kept confidential by the physicians. 5% of respondents are not sure about, while 38% did not answer at all. Every fifth physician told that they "always" (12.5%) or "sometimes" (8%) share private and confidential information of a private nature about one's health status without the patient consent as stipulated under conditions allowed existing legislation.

D. Knowledge of legislation

The vast majority of respondents believe that knowledge of legislation is essential for performing their professional responsibilities in daily practice; 86.5% of respondents recognize - it is "very important" for them, for 8.5% it is "important", while 3.5% of respondents are unsure whether or not it is important to know legislation (Fig. 2).

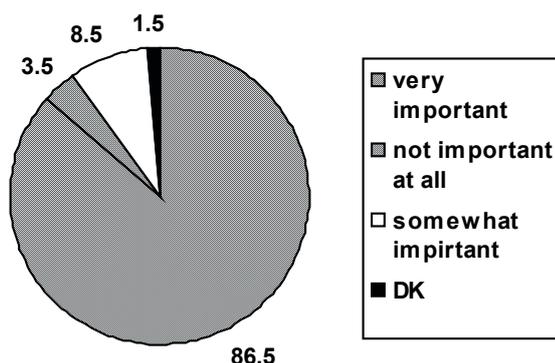


Fig. 2. Do you consider the knowledge of the law is important for your daily professional occupation?

Physicians perceive that patients basically exercise their rights in terms of obtaining financial information dealing with medical services and payment regulations. They also use their rights to access medical findings, test results,

and information about alternative treatment options, thus allowing them to balance risks and benefits when various prescribed and/or recommended treatment alternatives are offered.

Physicians as usual do not require the written consent from their patients before the treatment.

Every fifth physician declared that at their clinical facility they "sometimes" or "always" share patient confidential information without the patient's permission;

The vast majority of respondents believe that legal knowledge is essential when carrying out their daily professional activities.

Considering the need to adopt new instruments for protection of patients' rights during and after medical care and elimination of any violence of rights is of the highest importance and one of the main priorities for national health care. Introduction and implementation of the Georgian Law on Patient' Rights will assure the further development of the mentioned issue.

Recognizing the needs of knowledge of Georgian legislation, rules and regulations, particularly about patient's rights has been actively aroused. As it was revealed, the issues on rights and the ways of protection should be reconsidered and strictly determined.

The Georgian legislation on Patients' rights covers most of the shared European principles for patients' rights. Continuous upgrading of health care practitioners in medical legislation, bioethics, human rights and particularly, patients rights is one of the basic strategies for development of quality of national health care.

Acknowledgment. We are very grateful to United Nations Development Program for financial support of this research. We would also like acknowledge to very hard work group "GORBI (Georgian Opinion Research Business International-Gallup International) and to Public Defender of Georgia for promotion and appreciation. My involvement with the work funded by UNDO project "Capacity Building of Public Defender", significantly contributed to my understanding of the issues discussed here. I would also like to thank all those participated in this research.

REFERENCE

1. Carmi, A., Wax, H., Patients' Rights; Human rights in Medicine and Law. Israel. Yozmot Heiliger: 2002; 1-11.
2. Kavari Sh., Johari H. An investigation of medical staff awareness of patients' rights in Fasa hospitals and medical center. Middle East Journal of Family Medicine 2006; 4: 99-101.
3. European Charter of Patients' Rights, basic Document, Rome: 2002. Available at http://www.patienttalk.info/european_charter.pdf

4. Gamkrelidze A., Atun R., Gotsadze G., MacLehose L., Health care system in transition: Georgia. The European observatory on health care systems. 2002.
5. Brazinov A., Jansk E., Jurkovi R. Implementation of patients' rights in the Slovak Republic, Eubios Journal of Asian and International Bioethics 2004; 14: 90-91.
6. Kiknadze G., Javashvili G. Georgian legislation on Patients' Rights. Tbilisi: 2007.
7. Quality of Health care in Georgia, European and Georgian Legislation in Patients' Rights. Tbilisi: 2008.
8. Mackenney S., Fallberg L., Andersen T. Supporting Patients' Rights and empowering citizens: Emerging systems in Europe, World Health Organization Regional Office for Europe: 2001.
9. Patients' Rights Laws in Europe 2008. Available at <http://aitel.hist.no/~walterk/wkeim/patients.htm#charters>
10. Dandy J. Public awareness of patient rights, consent forms and advance statements. Journal Aslib Proceedings 2003; 55(5/6): 357-366.
11. World Health Organization, A Declaration on the Promotion of Patients' Rights in Europe, European Consultation on the Rights of Patients. Amsterdam: 1994.

SUMMARY

ASSESSMENT OF DOCTORS AWARENESS OF PATIENT'S RIGHTS IN GEORGIA

Manjavidze I., Beriashvili R., Zarnadze I.

Tbilisi State Medical University

Georgian Parliament adopted the law on Patients' Rights in 2000. The Georgian legislation on Patients' rights covers most of the universal European principles of patients' rights.

The overall purpose was to determine the level of physicians' knowledge and understanding of patient's rights from the point of physicians' view. 200 physicians from 12 medical institutions were surveyed by method of interview. During the process of surveying the respondents mostly indicate to necessity of expanded information of patients in terms of payment for medical services, information dealing with test results, diagnosis and treatment, prognosis of disease.

According to physician's view, the patients are less informed that reflects in delayed visit to physician. Data from the surveyed physicians shows that one of the most significant problems is related to informed consent on medical manipulations. As it was revealed most of them did not require informed consent during their practice. The

authors of study come to a decision, that the need to adopt new instruments for protection of patients' rights during and after medical care and elimination of any violence of rights is of the highest importance and one of the main priorities for national health care.

Key words: Patients' Rights in Georgia, medical staff awareness of patients' rights in Georgia, informed consent.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ ВРАЧЕЙ О ПРАВАХ ПАЦИЕНТОВ В ГРУЗИИ

Манджавидзе И.Т., Бериашвили Р.В., Зарнадзе И.А.

Тбилисский государственный медицинский университет

Парламентом Грузии в 2000 году был принят закон о правах пациентов. Законодательство Грузии о правах пациента охватывает все основные универсальные европейские принципы по этому вопросу.

Целью проведенного исследования явились определение и оценка степени информированности врачей о правах пациентов.

Методом интервьюирования был проведен социологический опрос среди 200 врачей из 12-и медицинских учреждений Грузии. Среди прав пациентов перво-степенное значение имеет право на принятие решения о добровольном согласии на курс лечения или терапевтической процедуры после предоставления врачом адекватной информации. В процессе опроса респонденты наиболее часто указывают на необходимость расширения информированности пациентов о стоимости сервиса, методах диагностики и ходе лечения, прогнозе заболевания. По мнению респондентов, низкая информированность пациентов о своих правах часто является причиной запоздалого обращения пациента к врачу.

Результаты исследования ставят перед необходимостью принятия мер по обеспечению более высокой информированности как врачей, так и пациентов о своих правах, что, по мнению авторов статьи, возможно решить путем создания соответствующих учебных пособий.

GRAPHICAL METHODS OF PSYCHOMETRICAL INDICATORS IN GEORGIAN WOMEN (20-40 YEARS OLD) OF NORMAL PHYSICAL DEVELOPMENT ACCORDING TO INTELLECT AND TYPE OF MOOD

Nadashvili L.

Tbilisi State Medical University, Human Normal Anatomy Department

One of the important factors of mood thinking is a demand of understanding, on the ground of which a subject starts performing of theoretical behavior. In this process starts finding out a question raised before a subject. Theoretical mood gives as impulse of intellectual activity to a subject as direction. Except that a human individual is an understand subject, he also is a person, the intellectual activity of a person takes an impulse from need. It appears when a subject reaches a level of objectification and stands against a problematic, unclear situation. This time happens activation of understanding need appropriate intellectual skills and structures. A person is a free human being. He can choose a behavior on the ground of some kind of idea, which doesn't flow from some condition. It is not joined in the chain of events. A person creates himself his own mood by help of his will [1-4,11,12].

Part of reactions can be fulfilled consciously, others automatically; at level of vegetative subconsciousness reactions. A human being's intellect is a dividing beginning; this is a fighting beginning for self-affirmation [6-10,13,14].

The aim of the research was to establish intellect and types of mood of Georgian women of normal physical development.

Materials and methods. There have been studied 120 Georgian women (from 20 to 40 years old) of normal physical development, who were divided by 4 age groups with 5 years intervals. To reveal the sub kinds of intellect we used the tests and schemes approved in England and America; to research the mood types we used fixed mood research classical methods by D. Uznadze [5].

The material was processed by methods of mathematical psychology. We made the graphics and diagrams on the ground of received data.

Results and their discussion. By our researches it was stated that in the (in women of 20-24 years old) group is mentioned the intellect sub kinds following indicators: logical intellect 64,62%; verbal 61,54%; mathematical 61,54 (Fig. 1). In the same group women, according to mood subkinds is mentioned: excitement 46,15%; static nature 53, 85%; dynamic nature 46,15% (Fig. 2).

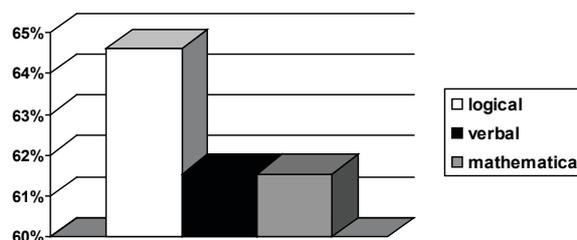


Fig. 1. 20-24 years old Georgian women percent indicators according to intellect

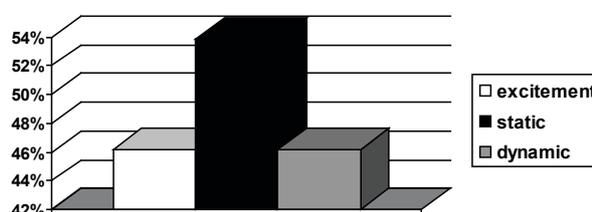


Fig. 2. 20-24 years old Georgian women percent indicators according to mood

Age group (25-29 years old women), in this group according to intellect are the following indicators: average logical intellect have been revealed in 54,29%; verbal 54,29%; mathematical 45,71% (Fig. 3). In the same group, according to mood types were mentioned: weak excitement 45,71%; static nature 42,86%; dynamic nature 57,14% (Fig. 4).

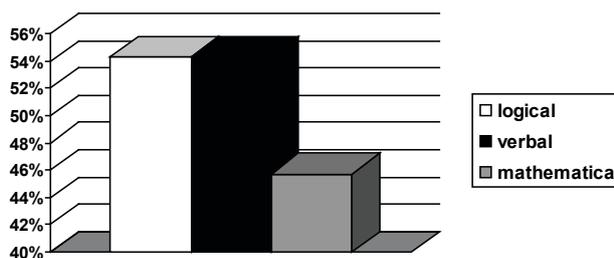


Fig. 3. 25-29 years old Georgian women percent indicators according to intellect

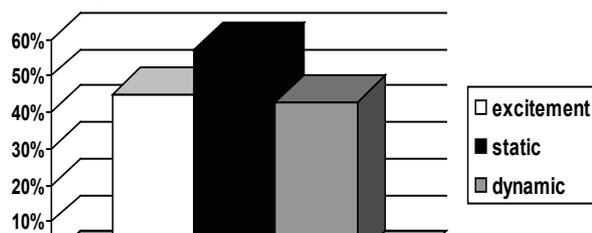


Fig. 4. 25-29 years old Georgian women percent indicators according to mood

Age group (women 30-34 years old) according to intellect: logical intellect 50,00%; verbal 60,00%; mathematical 40% (Fig. 5). In the same group according to mood: excitement 50,00%; static nature 50,00%; dynamic nature 50,00% (Fig. 6).

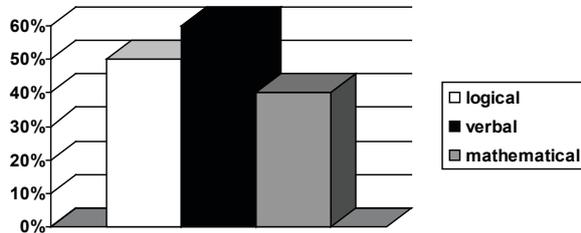


Fig. 5. 30-34 years old Georgian women percent indicators according to intellect

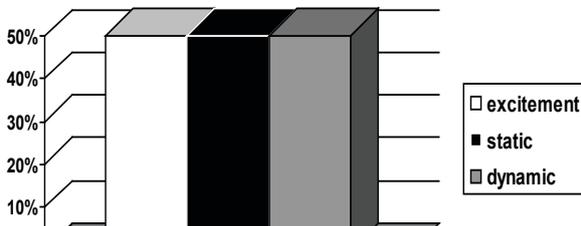


Fig. 6. 30-34 years old Georgian women percent indicators according to mood

Age group (women 35-39 years old), in this group according to intellect are mentioned: logical intellect 60,00%; verbal 60,00%; mathematical 40,00% (Fig. 7). In the same group according to mood types are mentioned: excitement 60,00%; static nature 40,00% and dynamic nature 60,00% (Fig. 8).

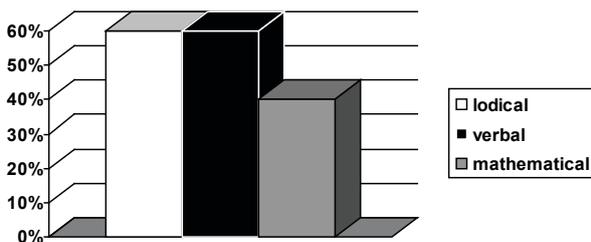


Fig. 7. 35-39 years old Georgian women percent indicators according to intellect

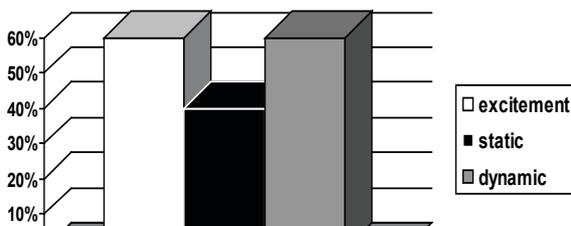


Fig. 8. 35-39 years old Georgian women percent indicators according to mood

Conclusion: in Georgian women 20-24 years old age group of normal physical development prevails logical intellect 64,62%; according to mood – static nature 53,85%. In Georgian women of 25-29 years old age group – average logical and verbal intellect equal amount 54,29%; according to mood – dynamic nature 57,14%. In Georgian women of 30-34 years old age group prevails logical intellect 50,00% and verbal intellect 60,00%; according to mood – all the forms are equal 50,00%. In Georgian women of 35-39 years old age group is mentioned an equal amount of logical intellect 60,00% and verbal intellect 60,00%; according to mood types – excitement 60,00% and dynamic nature 60,00.

So, on the ground of our researches, it was stated that young Georgian women (20-40 years old) of normal physical development are types of verbal and logical intellect, they have plastic-dynamic, constant-stable, average excitement mood and they are mainly of harmonious-dynamic, constitutional types.

REFERENCES

1. ა. გრიგოლავა პიროვნული მახასიათებლები და ილუზიის სიდიდე ნორმასა და პათოლოგიაში. თბილისი: 1999; ფსიქ. ინსტ. შრომათა კრებული.
2. ნ. ელიავა აზროვნების პრობლემები განწყობის ფსიქოლოგიაში. თბილისი: 1954.
3. ლ. ნადაშვილი აქსელერანტ ქართველ ქალთა და ვაჟთა ფსიქო-დინამიკური მახვევებლების ჯგუფთაშორის კავშირები და წილობრივი მახვევებლები. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2006; 4(29): 17-20.
4. შ. ნადირაშვილი. განწყობის ფსიქოლოგია. თბილისი: ტ. I, 1983; ტ. II, 1985.
5. დ. უზნაძე. განწყობის ფსიქოლოგიის ექსპერიმენტული საფუძვლები. 1949.
6. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей. «Питер»: 2000; 507.
7. Ильинский А.П. и др. Некоторые методы исследования интеллектуальной деятельности человека. В кн.: Проблемы бионики респ. Межвед. сб., вып. 24. Харьков: 1980; 93-100.
8. Крайг Г. Психология развития. Санкт-Петербург: «Питер»; 2002.
9. Сергеев Б.Ф. Ступени эволюции интеллекта. Л.: «Наука»; 1986: 192.
10. Чалдин Р. Психология влияния. С-т Петербург: 1999.
11. Conrad K. Der Konstitutions Typus. Berlin – Göttingen – Heidelberg: 1963.
12. Nadashvili L. Fractional indicators and correlations between psychodynamic characterizations in various constitutional types of adult Georgian men. Annals of Biometrical Research and Education 2005; 5(3): 157-158.
13. Reusser K. Success and failure in school mathematics: effect of instructions and school environment. European child and adolescent Psychiatry 2000; 9 (2); 17-26.
14. Sameroff Y. et al. Handbook of infant mental Health. New York: Guilfor Press; 2003; 29-41.

SUMMARY

GRAPHICAL METHODS OF PSYCHOMETRICAL INDICATORS IN GEORGIAN WOMEN (20-40 YEARS OLD) OF NORMAL PHYSICAL DEVELOPMENT ACCORDING TO INTELLECT AND TYPES OF MOOD

Nadashvili L.

Tbilisi State Medical University, Human Normal Anatomy Department

To establish intellect and types of mood and graphical image, we have studied 120 Georgian women of normal physical development, who were divided by 4 age groups with 5 years intervals. To establish intellect we used the tests and schemes approved in England and America; to research the mood types we used fixed mood research experimental classical methods by D. Uznadze.

It was stated that young Georgian women (20-40 years old) have average verbal and average logical intellect, plastic-dynamic, constant-stable, average excitement harmonious constitutional types.

Key words: intellect, mood, fixed mood, logical, verbal, excitement, static nature, dynamic nature, plastic, constant, stable, constitutional type.

РЕЗЮМЕ

ГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ФИЗИЧЕСКИ НОРМАЛЬНО РАЗВИТЫХ ГРУЗИНСКИХ ЖЕНЩИН (ВОЗРАСТ 20-40 ЛЕТ) ПО ТИПАМ ИНТЕЛЛЕКТА И УСТАНОВКИ

Надашвили Л.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нормальной анатомии человека

Для установления типов интеллекта и установки их графического выражения нами изучены 120 физически нормально развитых молодых грузинских женщин (возраст 20-40 лет). Они были разделены на 4 возрастные группы с 5-летними промежутками. Для изучения интеллекта мы воспользовались схемами и тестами, апробированными в Англии и США; установку исследовали экспериментальным классическим методом фиксированной установки Д. Узнадзе.

Установлено, что молодые грузинские женщины (возраст 20-40 лет) обладают средним вербальным и средним логическим интеллектом, они пластично-динамичные, константно-стабильные, со средней возбудимостью; являются гармоничными конституционными типами.

INFLUENCE OF DIAZEPAM ON DIFFERENT BEHAVIORAL STATES OF SLEEP-WAKING CYCLE

Nachkebia N., Dzadzamia Sh., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Oniani T.

I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia

The main characteristic feature of physiological sleep is the cyclic interchange of slow wave and paradoxical sleep episodes and the tendency of EEG slow wave activity (0.75 _ 4.5 Hz) decreasing in the course of night sleep. It was shown that benzodiazepine hypnotics, flunitrazepam, flurazepam, triazolam, have massive effects on sleep EEG, they decrease slow wave activity and increase activity in the range of 11-14 c/sec [1,2]. According to other date benzodiazepines do not act on the tendency of slow wave activity decreasing along in the periods of sleep, they modify the architecture of sleep, decrease slow wave sleep, paradoxical sleep and enhance sleep spindle activity [13].

Diazepam is a widely used benzodiazepine. Their prolonged usage leads to deterioration of cognitive functions [5-7], reduce the level of vigilance what is explained by hypnotic effect of this drug but not by their anxiolytic action [7]. The novelty of our investigation is the elucidation of whether diazepam produces slow wave sleep reduction likely to the other benzodiazepines and if so what is the bases of positive therapeutic effect of diazepam in insomniac patients. For this aim we decided the study of effects of diazepam on the ultradian structure of sleep-waking cycle (SWC).

Material and methods. Experiments were carried out on 5 adult cats, which were operated under overall anesthesia (Nembutal, 35-40 mg/kg). Metallic electrodes (150-200 μ m in diameter), according to the coordinates of Jasper and Ajmone-Marsan atlas [10] were implanted in dorsal hippocampus bilaterally, visual and sensory-motor areas of neocortex, eye moving and neck muscles. Deep electrodes were pair with 1-1.5 mm difference in length, cortical electrodes were single. EEG registration was made monopolarly.

Continuous EEG registration of SWC ultradian structure was lasted 12 hour daily. Diazepam (0.35; 0.75; 1 and 2 mg/kg) was administered intraperitoneally. Three baselines EEG recording of SWC was made on each animal and thereafter was administered Diazepam. Continuous EEG recording, lasting 12 hour, was made: immediately after injection; 24 and 48 hour later on. Statistical processing was made by Student's t-test.

Results and their discussion. Under the impact of Diazepam in various doses the significant behavioral and EEG changes take place in SWC. The structure of SWC, ultradian rhythm and percentage share of each behavioral state in 12 hour registration period was changed. Falling asleep becomes difficult and sleep onset latency increased doze-dependently (8 ± 2 min in baseline, 15 ± 5 min after 0.35 mg/kg doze, 24 ± 5 min after 0.75 mg/kg doze, 69 ± 10 min after 1.5 mg/kg doze, 89 ± 15 min after 2 mg/kg doze, $p < 0.05$, Fig. 1A).

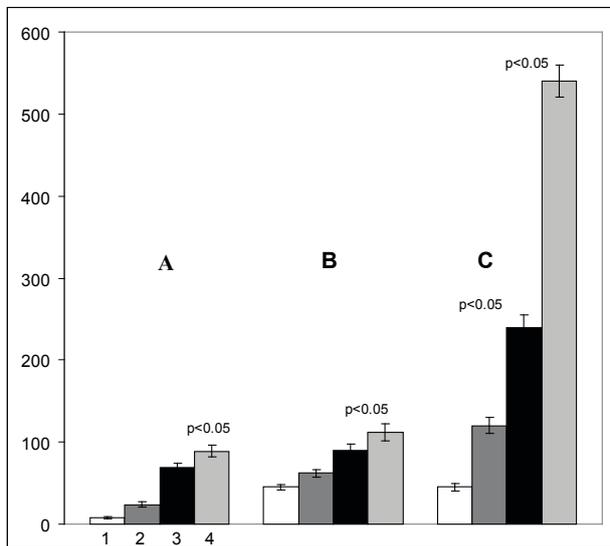


Fig.1 Changes of sleep onset latency (A) first paradoxical sleep latency (B) and latency of paradoxical sleep with emotional tension (C) under the impact of diazepam. 1 – baseline evidence, 2 – effects of 0.75 mg/kg doze, 3 – effects of 1.5 mg/kg dozs, 4 – effects of 2 mg/kg doze. On the ordinate – time in minutes

At the face of diazepam action the incidence of SWC behavioral states and their overall duration was significantly

changed. In baseline the waking state occurred for 32 ± 4 times in 12 hour registration period. This value was reduced equally despite of the doze of diazepam. Along with this change the duration of each waking episode was increased and consequently, overall volume of waking state exceeded significantly over the baseline (Fig.2 A). In recovery period, after 24 postinjectional hours, waking incidence remained too reduced but duration of waking episodes became shorter than at the face of diazepam action and consequently total percentage of waking state decreased and returned to baseline value (Fig. 2A, 5).

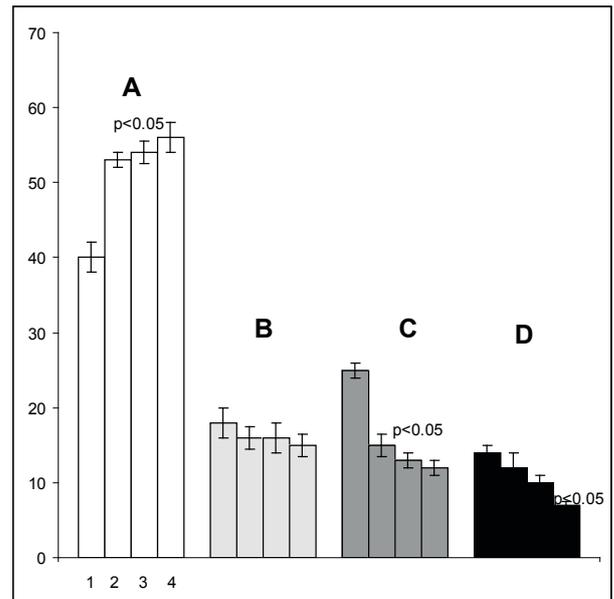


Fig.2 Changes of percentage ratio of each behavioral state of SWC under diazepam impact A – changes of waking percentage, B – changes of light slow wave sleep percentage, C – changes of deep slow wave sleep percentage, D – changes of paradoxical sleep percentage. 1 – baseline evidence, 2 – effects of 0.75 mg/kg dozes of diazepam, 3 – effects of 1.5 mg/kg doze of diazepam, 4 – effects of 2 mg/kg doze of diazepam. On the ordinate – percentage of each behavioral state of SWC in 12 hour registration period

After injection of diazepam, incidence of light slow wave sleep was also decreased doze dependently, though total duration of this state remained in the baseline value in 12 hour registration period (Fig.2b), which was produced at the expense of prolongation of each episode of light slow wave sleep. Mentioned effects on light slow wave sleep were retained in recovery period after 24 postinjectional hours (Fig.2B,5). All indices of deep slow wave sleep were significantly changed. Incidence and overall percentage of this behavioral state decreased significantly but doze dependently (Fig.2 C), incidence decrement was retained after 24 postinjectional hour, but their overall percentage was recovered to baseline value (Fig.2C,5) at the expense of prolongation of each episode of deep slow wave sleep.

Paradoxical sleep latency was also increased after diazepam action (Fig.1A) and this effect showed dose dependent character too – it was increased three times under the action of 2 mg/kg, (31 ± 5 min in baseline, 90 ± 10 min under the dose of 2 mg/kg, $p < 0.05$) and 2.5-times under the action of 1.5 mg/kg doze (31 ± 5 in baseline, 75 ± 5 min under 1.5 mg/kg doze, $p < 0.05$). All dozes of drug used by us significantly decreased the meanduration of each episode of paradoxical sleep (7.5 ± 1 min in baseline, 4.8 ± 0.5 min under action of 1.5 mg/kg doze, 4.2 ± 0.5 min under the action of 2 mg/kg doze, $p < 0.05$, Fig.3A). Diazepam significantly increased incidence of paradoxical sleep episodes with maximal duration till to 5 min (8 ± 1 times in baseline, 10 ± 2 min under the action of 0.75 mg/kg, 12 ± 2 min under the action of 1.5 mg/kg, $p < 0.05$, 17 ± 3 min under the action of 2 mg/kg, $p < 0.05$, Fig. 3B).

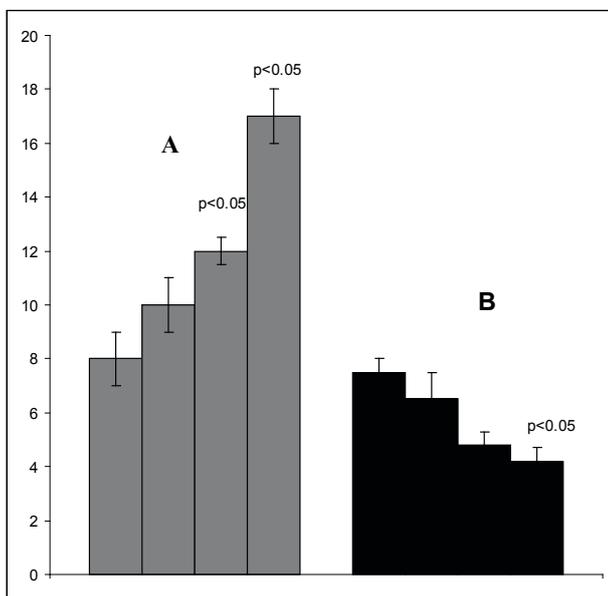


Fig. 3 Changes of incidence of paradoxical sleep episodes with maximal duration till to 5 min(A) and mean duration of paradoxical sleep (B) under the impact of diazepam. 1 – baseline evidence, 2 - effects of 0.75 mg/kg doze, 3 – effects of 1.5 mg/kg doze, 4 - effects of 2 mg/kg doze. On the ordinate for A – incidence number, for B – time in minutes

Particular changes appeared in behavioral parameters of paradoxical sleep. In the baseline during each episode of this behavioral state all the parameters reflecting the level of emotional tension – hippocampal theta rhythm, rapid eye movements, ponto-geniculo-occipital waves, twitches of body muscles, irregularity of heart rate and breathing, developed intensively. Listed patterns always appeared in emotional stage of paradoxical sleep. In the course of paradoxical sleep emotional and non-emotional stages were interchanged with definite rate (mean 8 ± 2 times in each episode of paradoxical sleep). After diazepam injection paradoxical sleep coursed without any emotional

coloring, without any patterns listed above. Theta rhythm was suppressed entirely and during the whole episodes of paradoxical sleep delta rhythm with frequency range in 3-4 c/sec developed droningly in contrast to baseline. In the course of paradoxical sleep identification of emotional and non-emotional stages by EEG and behavioral patterns becomes impossible. The first episode of paradoxical sleep with rapid eye movements developed after: 224 ± 30 min under the action of 2 mg/kg doze; 110 ± 15 min under the action of 1.5 mg/kg doze; 56 ± 10 min under the action of 0.75 mg/kg doze (Fig.1C).

More prolonged period was required for the emotional tension to be restored in paradoxical sleep and it was dose dependent as well. The first episode of paradoxical sleep with partial restoration of patterns of emotional tension developed after 9 postinjectional hours at the 2 mg/kg doze of diazepam. Whole recovery of all parameters reflecting the level of emotional tension during paradoxical sleep takes place after 27 ± 2 hour of diazepam administration.

GABA_A receptors are the gate of ion channels which controls the flow of Cl anions through the cell membrane. Agonists of these receptors have a wide spectrum of pharmacological effects: anxiolytic, anti-epileptic, hypnotic, muscle relaxant [13,15]. Identification of various sites for separate neurotransmitters was made on GABA_A receptors: for barbiturates, benzodiazepines, cage convulsants and steroids [9,11,13,22]. The sites of GABA_A receptors for barbiturates and benzodiazepines are the molecular targets for hypnotic-sedative drugs. It was found that sites for benzodiazepines represent GABA-amplifying system [3,9,10].

Many patients suffering from insomnia believed that their sleep and ability of daily activity will be improved quickly after starting a hypnotic medication [15,18] and many patients use hypnotic drugs chronically. New investigations provide evidence that chronicle usage of hypnotic drugs only worsens sleep and can lead patient to depression [18].

In the current treatment of insomnia barbiturates were widely replaced by benzodiazepines [2] because benzodiazepines, as distinct from barbiturates producing depression of central nervous system functioning at high dozes, were considered as effective hypnotics, having low toxicity [12,21]. Therefore benzodiazepines had a wide use as hypnotics, but today it is recognized that they have many undesirable side effects: residual daily effect; rebound of insomnia or somnolence; tolerance and drug dependence [10,15,18,22]. Benzodiazepines modify the architecture of sleep, they decrease slow wave sleep, decrease paradoxical sleep and significantly increase sleep spindle activity [13].

Our results confirm the hypothesis that GABA_A receptors are involved in the modulation of sleep EEG produced by diazepam. It was shown that prolonged continuous usage

of benzodiazepines, as sleeping pills, produce the same changes as hypnotics – they do not decrease insomnia, instead worsen sleep structure and deteriorate cognitive functioning even in therapeutic doses [11, 12, 22, 23]. Thus prolonged usage of benzodiazepines is not effective and harmless and therefore is not recommended.

Such a conclusion is confirmed by results obtained in our experiments, namely diazepam induced significant reduction of deep slow wave sleep incidence and total time, decreased slow wave activity. All of these are indications that influence of diazepam worsens slow wave sleep quality and this fact is in accordance to the changes of slow wave sleep obtained in humans after benzodiazepines administration [11, 17, 23] and therefore usage of these drugs as hypnotics brings up under the question.

What is the mechanism underlying such changes of slow wave sleep? Results obtained unequivocally means that GABA_A receptors are the molecular markers of distinct neuronal loops [10], which are significant for modulation of delta activity in slow wave sleep by diazepam. GABA_A receptors are expressed in hypothalamus and pontine arousal systems [9, 10], modulating thalamo-cortical system [14, 19, 20, 24], namely in tubero-mammillary nuclei and locus coeruleus [9]. The latter structures enhance cortical activation respectively by histaminergic and noradrenergic projection to thalamus and neocortex [14, 20]. These ascending systems of arousal are inhibited during slow wave sleep by GABA-ergic input, especially by input coming from ventro-lateral preoptic area [14]. Benzodiazepine receptors represent GABA amplifying system and consequently they depress slow wave sleep by excessive enhancing of inhibitory action of GABA. B

According to the existing evidence benzodiazepines inhibit paradoxical sleep [4, 8] and decrease its duration [13, 17]. In rats under the influence of diazepam theta activity enhances significantly during paradoxical sleep [16, 17], though spectral analyzing of theta range showed that under the influence of diazepam and triazolam theta activity peak moves to lower frequencies.

It was found for the first time in our experiments, that under the action of diazepam happens the whole diminution of all parameters reflecting the level of emotional tension during paradoxical sleep. Hippocampal theta rhythm was depressed entirely and was replaced by delta waves in the frequency of 3-4 c/sec. Consequently, bearing in mind that density of GABA_A receptors is high in hypothalamus and hippocampus, in the structures which are related to the emotionality of animals, we make conclusion, that positive therapeutic effect of diazepam will be related with the reduction of emotional tension during paradoxical sleep and modulation of behavioral and EEG patterns of this behavioral state.

REFERENCES

1. Achermann P., Borbely A.A. Low frequency (<1Hz) oscillations in the sleep electroencephalogram. *Neuroscience* 1997; 81: 213-222.
2. Aeshbach D., Dijk D.-J. Trachsel L., Brunner D.P. Borbely A.A. In the Human Sleep EEG, Effect of midazolam and zopiclone. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11: 237-244.
3. Benavides J., Peny B., Ruano D., Vitorica J. and Scatton B. Comparative autoradiographic distribution of central benzodiazepine modulatory site subtypes with high intermediate and low affinity for zopidem and alpidem. *Brain Res.* 1993; 604: 240-250.
4. Borbely, A., Achermann, P. Do Benzodiazepine Hypnotics Alter Physiological Sleep? 10th Congress of the European Sleep Research Society. Abstract Book 1990; 136-137.
5. Coenen A. M.L., van Poppel H.C.A.Y.M., Griban F.W.F., Vossen Y.M.H., van Luijtellar E.L.Y.M. Benzodiazepines and cognition: Effects on international and incidental learning. In: Horne Y.(ed), *Sleep'88*, Fischer 1989; 202-204.
6. Coenen, A.M.L., van Lieverloo M.T.H., Eling P.A.T.M., Vossen Y.M.H., van Luijtellar E.L.Y.M. Benzodiazepines induce anterograde not retrograde amnesia in man. 10th Congress of the European Sleep Research Society. Abstracts Book 1990; 510.
7. Coenen A.M.L., Ungur-Neervoort A., Luijtelaar van E.L.Y.M. Benzodiazepines imitate the positive effects of sleep on memory. In: *Sleep-Wake Research in the Netherlands*, Coenen A.M.L (ed). 1992; 3: 27-28.
8. Edgar D.M., Martin C.E., Sageski P.P., Seidel W.F. Tzachsel L., Dement W.C. Circadian and Homeostatic Determinants of Benzodiazepine induced sleep. 10th Congress of the European Sleep Research Society. Abstracts Book 1990; 137.
9. Fritschy J.M., Mohler H. GABAA-receptor heterogeneity in the adult rat brain: differential regional and cellular distribution of seven major subunits. *J. Comp Neurol.* 1995; 359 (1):154-94.
10. Fritschy J.M., Brünig I. Formation and plasticity of GABAergic synapses: physiological mechanisms and pathophysiological implications. *Pharmacol. Ther.* 2003; 98 (3): 299-323.
11. Gaillard J.M., Blois R. Sleep Pharmacology of Ligands of Benzodiazepine Receptors. 10th Congress of the European Sleep Research Society. Abstract Book 1990; 22-23.
12. Ghoneim M.M., Mewaldt S.P. Benzodiazepines and human memory. A review. *Anesthesiology* 1990; 72: 926-938.
13. Graham D., Besnard F., Faure C., Langer S.Z. GABAA receptor subtype diversity: Implications for new generation hypnotic drug discovery. In: *Sleep Supplement* 1996; 19 (8): 43-45.
14. Jones B.E. Arousal systems. *Front Biosci.* 2003; 1(8): 438-451.
15. Kluft C., Kerkhof G.A., De Weerd A.W. Hypnotic Drugs Withdrawal: Before or After Psychophysiological Treatment of Chronic Insomnia? In: *Sleep-Wake Res. In the Netherlands* 2000; 11: 79-80.
16. Kopp C, Rudolph U, Keist R, Tobler I. Diazepam-induced changes on sleep and the EEG spectrum in mice: role of the alpha3-GABAA receptor subtype. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17(10): 2226-2230.
17. Kopp C., Rudolph U., Löw, K., Tobler I. Modulation of rhythmic brain activity by diazepam: GABAA receptor subtype and state specificity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2004; 101(10): 3674-3679.
18. Kripke D. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59: 131-136.
19. McCormick DA, Bal T. Sleep and arousal: Thalamocortical mechanisms. *Ann. Rev Neurosci.* 1997; 20: 185-215.
20. Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 2001; 24(12): 726-731.

21. Schoenenberger G. A., Hermann-Maurer E.K., Zimmermann A., Schneider-Holmert D. Is the continuous use of benzodiazepines effective and harmless? 10th Congress of the European Sleep Research Society. Abstracts Book 1990; 383.
22. Smith D.E., Wesson D.R. Benzodiazepines and Other Sedative-Hypnotics Textbook of Substance Abuse Treatment. American Psychiatric Press 1999; 179-189.
23. Steiger A., Kratschmagr M., Lauer C., Meschenmoser C., Pollmacher T., Rothe B., Wiedemann K., Holsboer F. Comparative study on the effects of a benzodiazepine agonist and an antagonist on sleep and nocturnal hormonal secretion. 10th Congress of the European Sleep Research Society. Abstract Book 1990; 107-108.
24. Steriade M. The cortico-thalamic system in sleep. Front Biosci. 2003; 1 (8): 878-899.

SUMMARY

INFLUENCE OF DIAZEPAM ON DIFFERENT BEHAVIORAL STATES OF SLEEP-WAKING CYCLE

Nachkebia N., Dzadzamia Sh., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Oniani T.

I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia

Diazepam is a widely used benzodiazepine. Their prolonged usage leads to deterioration of cognitive functions and to the reduction of the level of vigilance what is explained by hypnotic effect but not by anxiolytic action of this drug. The novelty of our investigation is the elucidation of whether diazepam produces slow wave sleep reduction likely to the other benzodiazepines and if so what is the bases of positive therapeutic effect of diazepam in insomniac patients. For this aim we decided the study of diazepam effects on the ultradian structure of sleep-waking cycle.

On cats (n=5) metallic electrodes were implanted under Nembutal anesthesia. EEG registration lasting 12 hr daily started after animals' recovery. Diazepam was administered intraperitoneally (0.37; 0.75; 1.5; 2 mg/kg). Statistical processing was made by Students' t-test.

Diazepam prolonged sleep onset latency and waking overall time. Incidence and overall percentage of deep slow wave sleep decreased significantly but doze dependently. Paradoxical sleep latency was also significantly increased after diazepam action. All dozes of drug used by us significantly decrease the duration of each episode of paradoxical sleep. Diazepam significantly increase incidence of paradoxical sleep episodes with maximal duration till to 5 min. Under the influence of diazepam paradoxical sleep coursed without emotional coloring, without any patterns reflecting the level of emotional tension during this phase. The first episode of paradoxical sleep with partial restoration of patterns of emotional tension developed after 9±2 postinjectional hours at the 2 mg/kg doze of diazepam. All parameters reflecting the level of emotional tension during paradoxical sleep wholly recovered after 27±2 hour of diazepam administration.

Diazepam administration worsens the quality of slow wave sleep. It is suggested that positive therapeutic effect of this drug may be related with the reduction of emotional tension during paradoxical sleep and modulation of behavioral and EEG patterns of this behavioral state.

Key words: diazepam, sleep-waking cycle, paradoxical sleep.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ДИАЗЕПАМА НА РАЗНЫЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ-СОН

Начкебия Н.Г., Дзadzамия Ш.Ш., Чхартишвили Э.В., Мчелидзе О.М., Ониани Т.Н.

Институт физиологии им. И. Бериташвили, Тбилиси

Диазепам является широко употребляемым бензодиазепином. Длительное его употребление ведет к ухудшению когнитивных функций, редукции уровня виджлланса, что объясняется его гипнотическим, а не анксиолитическим действием. Новизна нашего исследования заключается в оценке - вызывает или нет диазепам, подобно другим бензодиазепинам, редукцию медленноволнового сна и если так, то, что является причиной его позитивного терапевтического эффекта у пациентов с бессонницей. С этой целью изучали эффекты диазепам на ультрадианную структуру цикла бодрствование-сон. Кошкам (n=5) под нембуталовой анестезией вживлялись металлические электроды. ЭЭГ регистрация цикла бодрствование-сон (ЦБС) длилась 12 часов, как при фоновой записи, так и в эксперименте. Диазепам (0.35; 0.75; 1.5; 2 мг/кг) вводили интраперитонеально. Диазепам удлинял латентность начала сна и тотальное время бодрствования. Частота и суммарная процентность глубокого медленного сна значительно и дозозависимо уменьшались. Под действием диазепам значительно увеличивалась латентность парадоксального сна. Вышеуказанные дозы употребляемого препарата значительно уменьшали среднюю продолжительность эпизодов парадоксального сна. Диазепам значительно увеличивал частоту эпизодов парадоксального сна длительностью менее 5-и минут; эпизоды парадоксального сна протекали без какой-либо эмоциональной окраски, без паттернов, отражающих эмоциональное напряжение. Первый эпизод парадоксального сна, с частичным восстановлением паттернов эмоционального напряжения, при дозе 2 мг/кг, появлялся спустя 9±2 ч после введения препарата. Все параметры, отражающие эмоциональное напряжение во время парадоксального сна, полностью восстанавливались спустя 27±2 ч после введения диазепам.

На основании результатов проведенного нами исследования о влиянии диазепама на ЦБС установлено, что диазепам ухудшает качество медленного сна. Предполагается, что позитивный терапевтический

эффект диазепама может быть связан с уменьшением эмоционального напряжения парадоксального сна и модуляцией поведенческих и ЭЭГ паттернов данного поведенческого состояния.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ САТУРНИЗМА

Цимакуридзе М.П., Мансурадзе Э.А., Зурашвили Д.Г., Цимакуридзе Майя П.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент медицины
окружающей среды и профессиональной медицины*

Свинец – химический элемент IV группы периодической системы Д.И. Менделеева, является мягким, пластичным, обладающим антикоррозийными свойствами металлом, широко применяется в различных отраслях промышленности. Например, при полиграфических работах, в производстве аккумуляторов и др. На организм человека, находящегося с ним в производственном контакте, свинец влияет посредством аэрозолей дезинтеграции и конденсации, образующихся в результате обработки свинца и его соединений, находящихся в воздухе рабочих зон в виде пыли и паров. По своей токсичности он относится к группе особо опасных соединений (I класс опасности).

Информация о вредном влиянии свинца на организм лиц, работающих с ним в профессиональном контакте, условиях труда данного контингента, степени токсичности полиметаллической пыли (концентрата свинца), особенностях реакции организма на подобное вредное влияние многочисленна и весьма неоднозначна [1,4,6,11]. Проблема по сей день остается одной из значимых для медицины труда, превентивной токсикологии и профессиональной патологии. В условиях новых социально-экономических взаимоотношений эта проблема, по-прежнему, остается актуальной; более того, она приобретает жизненно важное значение, поскольку неуклонное загрязнение окружающей и производственной среды аэрозолями свинца, на фоне прогрессивно ухудшающейся в планетарном масштабе экономической ситуации, создает реальную угрозу для здоровья организованного и неорганизованного контингентов населения [7,8,10]. Возникает неотложная необходимость в пересмотре и коррекции гигиенических нормативов с учетом биологических показателей, отражающих реакцию организма на воздействие вредных факторов внешней среды, в частности, свинца - с определением биохимических

показателей в биосубстратах [5,9]. Подобные коррективы являются основой для решения конкретных вопросов: ограничение производства и применения свинца, проведение специальных предупредительных мероприятий, изъятие свинца из процессов производства и т.д.

Вредное воздействие свинца на организм человека проявляется не только в виде развития хронической свинцовой интоксикации, т.н. сатурнизма, но и в субклинических сдвигах, создающих фон для других патологических нарушений в организме, в ряде случаев способствующих формированию тяжелых соматических заболеваний с необратимым, инвалидизирующим исходом ввиду понижения реактивности и сопротивляемости организма.

С точки зрения ранней и дифференциальной диагностики, комплексного лечения и разработки мероприятий профилактической направленности с последующей оценкой эффективности, роль, значение и диапазон биохимических исследований в клинической медицине в современных условиях (не только в общей, но и проф-патологической клинике) непомерно возросли.

С учетом вышеизложенного, целью исследования явилось определение наиболее чувствительных биохимических критериев, позволяющих своевременное распознавание отрицательного влияния свинца на организм и способствующих ранней диагностике начальных форм сатурнизма.

Материал и методы. Объектом исследования являлись работники типографий г. Тбилиси (Грузия), осуществляющие технологические процессы высокой печати. Обследовались профессиональные группы,

контактирующие с аэрозолями свинца (основная группа – 66 человек) и работники этих же типографий, не испытывающие воздействия данного яда (контрольная группа – 24 человек).

В процессе обследования лиц обеих групп проводились следующие биохимические исследования: определение содержания свинца в суточной моче, копропорфирина в моче, протромбина в крови унифицированным методом [2,3], билирубина и общего белка в сыворотке крови с использованием набора фирмы «Лахема» (Чехия), белковых фракций в сыворотке крови турбидиметрическим методом, общих липидов; исследовали также активность ферментов аспаратаминотрансферазы (АСАТ) и аланинаминотрансферазы (АЛАТ) с использованием набора фирмы «Лахема»; дельтааминолевулиновой кислоты (ДАЛК) в моче методом спектрофотометрии.

За норму ДАЛК в суточной моче была принята величина 3,9-19,0 мкмоль/г.креатинина, а за норму копропорфирина – 43±1,7 мкг в сутки; предельное

нормальное содержание свинца в суточной моче - не более 0,02-0,05 мг/л.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, для лиц, находящихся в профессиональном контакте со свинцом, содержание данного металла в крови не должно превышать 400 мкг/100мл у мужчин и 30 мкг/100мл – у женщин.

Результаты и их обсуждение. Биохимические исследования проведены 66-и рабочим основной и 24-м рабочим и служащим контрольной групп. В контрольной группе во всех случаях содержание свинца, копропорфирина и ДАЛК в суточной моче варьировало в пределах допустимой нормы. В основной группе среди 66-и обследованных, нормальное содержание свинца в суточной моче обнаружилось у 11-и (16,7%), в остальных случаях содержание свинца оказалось повышенным (у 55-и из 66-и - 83,3%), составляя, в среднем, 0,068±0,005 мг/л, у большинства из них (34 из 55-и – 62,0%) это повышение было весьма значительным (0,07-0,08 мг/л), в среднем, - 0,075±0,03 мг/л.

Таблица 1. Биохимические показатели мочи у лиц основной и контрольной групп

Профессиональная группа	Основная группа (n=66)			Контрольная группа (n=24)		
	Среднее содержание свинца во всей группе (мг/л) (M±m)	Содержание копропорфирина во всей группе (мкг/сутки) (M±m)	Содержание ДАЛК в группе в целом (мкг/креатинин) (M±m)	Среднее содержание свинца (мг/л) (M±m)	Среднее содержание копропорфирина (мкг/сутки) (M±m)	Среднее значение ДАЛК (мкг/креатинин) (M±m)
Линотиписты и плавильщики винца n=31	0,069±0,005	52±1,3	22,9±0,8	0,04±0,002	40,2±2,05	17,7±0,95
Наборщики и верстальщики n=17	0,067±0,005	46±1,6	-			
Печатники n=18	0,065±0,004	42±1,1	-			

Анализ полученных данных с учетом профессий лиц основной группы показал, что из 31-го линотиписта только у 3-х (9,7%) лиц с малым стажем работы (до 5-и лет) содержание свинца в суточной моче не превышало норму, а в остальных 28-и (90,3%) случаях этот показатель оказался умеренно повышенным,

составляя, в среднем, 0,069±0,005 мг/л, в том числе у подавляющего большинства (23 из 28-и – 82,1%) это повышение обнаружилось отчетливо, составляя, в среднем, 0,075±0,003 мг/л (таблица 1). Среди 17-и стажированных наборщиков у 13-и (76,5%) содержание свинца в суточной моче было повы-

шенным в умеренной степени, составляя, в среднем, $0,067 \pm 0,005$ мг/л. Из числа последних, более чем у половины этот уровень оказался наиболее высоким и, в среднем, составил $0,71 \pm 0,004$ мг/л. У машинистов печатного цеха повышенное содержание свинца выявлено в 72,0% случаев и это превышение достигало умеренного уровня ($0,07$ мг/л), составляя, в среднем, $0,065 \pm 0,004$ мг/л.

Исследование содержания копропорфирина в суточной моче обнаружило у стажированных рабочих его среднее значение - $45,7 \pm 1,4$ мкг/сутки. В пределах нормы этот показатель обнаружился у 21-го (32,0%) обследованного основной группы, у остальных 45-и (68,0%) отмечалось повышенное содержание копропорфирина, в среднем, $46,5 \pm 1,6$ мкг/сутки, у большинства же обследованных данной группы, среди линотипистов и плавильщиков свинца этот показатель колебался в пределах от 52 до 57 мкг/сутки и составил, в среднем, $52,0 \pm 1,3$ мкг/сутки; среди наборщиков этот показатель колебался в пределах от 44 до 52, в среднем, составляя $46,0 \pm 1,6$ мкг/сутки. Среди печатников в большинстве случаев этот биохимический показатель колебался в нормальных пределах (в 82,2%) и лишь у 5-и (27,8%) выявлено незначительное повышение: от 44 до 46 мкг/сутки, составив, в среднем, $42,0 \pm 1,1$ мкг/сутки (таблица 1).

ДАЛК исследовался у 20-и рабочих основной группы (преимущественно у плавильщиков свинца и стажированных линотипистов), а также у 6-и рабочих и служащих контрольной группы. Среди лиц контрольной группы содержание ДАЛК колебалось в пределах нормы, составляя $17,7 \pm 0,95$ мкг/креатинина. Среди лиц основной группы повышенное содержание ДАЛК отсутствовало лишь у 1/4 лиц данной профессии (5 из 20-и), у остальных 15-и (75,0%) обнаружилось его умеренное повышение, составившее, в среднем, $22,9 \pm 0,8$ мкг/креатинина.

Таким образом, у большинства лиц основной группы содержание свинца и копропорфирина в суточной моче оказалось повышенным, преимущественно, среди линотипистов наборного цеха и плавильщиков свинца, в меньшей мере – среди наборщиков и весьма редко – среди печатников печатного цеха. Умеренное повышение содержания ДАЛК в суточной моче выявлено у стажированных линотипистов наборного цеха и плавильщиков свинца.

Наряду с биохимическими показателями, в суточной моче при исследовании биохимического зеркала крови удалось выявить ряд особенностей, имеющих место среди контингента лиц, работающих в профессиональном контакте со свинцом в тех же группах обследованных. Особое внимание привлекли выявленные нами нарушения липидного обмена. Так, в основной группе обследованных лиц у 40-ка (60,6%) из 66-го обнаружены умеренно выраженные сдвиги в липидном обмене в виде повышения их содержания, у остальных 26-и (39,4%) показатели липидного обмена колебались в пределах нормы (таблица 2); среднее содержание липидов в группе лиц с признаками умеренного повышения составило $9,5 \pm 0,54$. С учетом профессии лиц основной группы удалось выявить, что наиболее часто повышение уровня липидов имеет место среди линотипистов, а затем в убывающей последовательности - среди наборщиков и печатников. При этом чаще обнаруживались количественные изменения в сыворотке крови бета-липопротеидов - у 42-х (68,8%), при среднем их содержании $7,4 \pm 0,35$ г/л; подобная закономерность имела место и при анализе количественных показателей данной липидной фракции и с учетом профессий лиц основной группы. Уровень холестерина оказался умеренно повышенным в сыворотке крови в 58.0% случаев, а в 8.0% - этот показатель обнаружился на уровне верхней границы нормы.

Таблица 2. Показатели обмена липидов в крови среди лиц основной и контрольной групп (M±m)

Профессия	Основная группа (n=66)			Контрольная группа (n=24)		
	Общие липиды (г/л)	Бета-липопротеиды (г/л)	Холестерин (ммоль/л)	Общие липиды (г/л)	Бета-липопротеиды (г/л)	Холестерин (ммоль/л)
Линотиписты и плавильщики свинца n=31	$9,5 \pm 0,54$	$7,4 \pm 0,35$	$6,7 \pm 0,45$	$7,32 \pm 0,54$	$6,58 \pm 0,32$	$5,11 \pm 0,49$
Наборщики и верстальщики n=17						
Печатники n=18						

Цитоплазматические ферменты (АСАТ и АЛАТ) исследованы у 66-и в основной и у 24-х – в контрольной группах наблюдаемых лиц. В большинстве случаев активность ферментов оказалась сохраненной; у 27-и (44,0%) обнаружилось незначительное повышение

активности изученных ферментов – преимущественно среди линотипистов, а затем в убывающей последовательности – среди стажированных наборщиков и, в незначительной степени, среди печатников (таблица 3).

Таблица 3. Показатели состояния активности ферментов среди лиц основной и контрольной групп (M±m)

Профессия	Основная группа (n=66)		Контрольная группа (n=24)	
	АСАТ (мкм/л)	АЛАТ (мкм/л)	АСАТ (мкм/л)	АЛАТ (мкм/л)
Линотиписты и плавильщики свинца n=31	0,13±0,014	0,14±0,01	0,09±0,016	0,10±0,01
Наборщики и верстальщики n=17	0,11±0,009	0,13±0,012		
Печатники n=18	0,11±0,005	0,11±0,01		

У большинства обследованных в суточной моче установлено повышенное содержание свинца, копропорфирина и ДАЛК. Нарушение липидного обмена выявлено, в основном, среди плавильщиков свинца, линотипистов и стажированных наборщиков.

Выявленные нами биохимические изменения в сыворотке крови и моче, по-видимому, обусловлены в основном функциональными нарушениями, развивающимися в ЦНС при систематическом воздействии на организм свинца. Немалое значение имеет также непосредственное влияние свинца на различные органы и системы. Нарушения липидного обмена следует объяснить, с одной стороны, генетическими факторами, а с другой – вторичными причинами, например: несбалансированное питание, злоупотребление алкоголем, сопутствующий сахарный диабет, гиподисфункция щитовидной железы, перенесенный гепатит, влияние токсических агентов; среди последних особую роль следует приписать производственному контакту со свинцом, способствующему раннему развитию в организме склеротических процессов и их прогрессированию.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что длительный профессиональный контакт со свинцом у большинства работающих вызывает умеренное повышение содержания в суточной моче свинца, копропорфирина и дельтааминолевулиновой кислоты, наиболее выраженное среди плавильщиков свинца и линотипистов, в меньшей мере – среди наборщиков шрифта и печатников.

При обследовании лиц, контактирующих со свинцом, предпочтение следует отдавать биохимическим исследованиям мочи, особенно определению количественного содержания свинца и копропорфирина, с целью выявления, как минимум, «носительства свинца», являющегося одним из первых сигналов для профпатологической настороженности и медицинского мониторинга подобного контингента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беккельман И., Пфистер Э. Нейротоксические эффекты многолетней экспозиции свинцом. Медицина труда и промышленная экология 2001; 5: 22-26.
2. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Минск: «Беларусь»; 1976.
3. Методы исследования в профпатологии (биохимические). Руководство для врачей. Под ред. Архиповой О.Г. М.: «Медицина»; 1988.
4. Саакадзе В. Профессиональные болезни (на груз. яз.). Тб.: 2000; 806.
5. Angic C.R., McIntire M.S. Low level lead and inhibition of erythrocyte pyrimidine nucleotidase. Environ. Res. 1999; 17:296-302.
6. Ellen K. Silbergeld, Philip J. Landrigan et al. The Occupational Lead standard. In "Work, health and environment". 1997
7. Froines J.R., Baron S., Wegman D., Rourke S. Characterization of the airborne concentration of lead in U.S. industry. Amer. J. Industr. Med. 1990; 18:1-17.
8. Landrigan P.J. Toxicity of lead at low dose. Br. J. Industr. Med. 1989; 46:593-596.
9. Mamet R., Stern M., Rachmel A. et al. Lead poisoning: a new biochemical perspective on the differentiation between Acquired and Hereditary neuroporphyrria. Clinical Chemistry 2001; 47(9): 1710.
10. Occupational and Environmental Medicine. Edited by J. La Dau. Second edition. 1997; 845.
11. Public health. Edited by Detels R., McEwen J. et al. Fourth Edition, 2002; 1955.

SUMMARY

BIOCHEMICAL PRINCIPLES OF EARLY SATURNISM RECOGNITION

Tsimakuridze M., Maisuradze E., Zurashvili D., Tsimakuridze Maia P.

Department of Environmental and Occupational Medicine, Tbilisi State Medical University

The aim of the work is to determine the major sensitive criteria of biochemical indicators that allow timely discov-

ery of negative influence of lead on organism and assist in early diagnosis of primary stages of saturnism.

The workers of Georgian typographies, performing technological processes of letterpress printing were observed. Professional groups having contact with lead aerosols (main group of 66 people) and the workers of the same typography not being in touch with the poison (control group of 24 people) were studied.

It was distinguished that, protracted professional contact with lead causes moderate increase of lead, coproporphyrin and DALA in daily urine in most cases; it is more clearly evidenced

in the professional groups of lead smelters and lino operators and less clearly among typesetter and printers.

Upon the checkup of people, having a direct contact with lead, biochemical analysis of urine should be given a preference, especially the determination of quantitative content of lead and coproporphyrin in urine with the aim of revealing the lead carrier, which is one of the first signals for occupational lookout and medical monitoring of the similar contingent.

Key words: lead, lead intoxication, deltaaminolevulin acid, coproporphyrin.

РЕЗЮМЕ

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ САТУРНИЗМА

Цимакуридзе М.П., Маисурадзе Э.А., Зурашвили Д.Г., Цимакуридзе Майя П.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент
медицины окружающей среды и профессиональной медицины*

Цель исследования - определить наиболее чувствительные критерии биохимических показателей, позволяющих своевременное распознавание отрицательного влияния свинца на организм и способствующих ранней диагностике начальных форм сатурнизма.

Объектами исследования являлись работники типографий г. Тбилиси (Грузия), осуществляющие технологические процессы высокой печати. Обследованы профессиональные группы, контактирующие с аэрозолями свинца (основная группа – 66 человек) и работники этих же типографий, не подвергающиеся воздействию этого яда (контрольная группа – 24 человек).

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что длительный профессиональный контакт

со свинцом у большинства работающих вызывает умеренное повышение содержания в суточной моче свинца, копропорфирина и дельтааминолевулиновой кислоты, наиболее выраженное в профессиональных группах плавильщиков свинца и линотипистов, в меньшей мере – среди наборщиков шрифта и печатников.

При обследовании лиц, контактирующих со свинцом, предпочтение следует отдавать биохимическим исследованиям мочи, особенно определению количественного содержания свинца и копропорфирина, с целью выявления, как минимум, «носительства свинца», являющегося одним из первых сигналов для профпатологической настороженности и медицинского мониторинга подобного контингента.

MICROCALORIMETRIC STUDY OF HUMAN BLOOD LYMPHOCYTES CULTURE AT PRESENCE OF CUPPER, CADMIUM AND PROSTAMAX

Kiladze¹ M., Gorgoshidze¹ M., Monaselidze¹ J., Jokhadze² T., Lezhava² T.

¹E. Andronikashvili Institute of Physics; ²Tbilisi State University, Tbilisi. Georgia

It is known that the target of many medical preparations is the chromatin DNA in living cells. Drugs bind with DNA in two ways – some of medical compounds bind directly to the DNA molecule, and others bind indirectly to it, and behavior of them has recently been studying. The direct interaction may cause stabilization or destabilization of DNA. Both reversible and irreversible bindings take place in both ways of interaction.

In case of an irreversible interaction, a covalent binding takes place between a medical agent (a low-molecular compound) and DNA, for example in case of platinum salt – an anticarcinogen agent. This causes a significant increase of thermostability of the double helix DNA. In case of a reversible binding (coordination bonds or electrostatic bonds), both stabilization and destabilization of DNA are less expressed.

Practically all cytostatic drugs are characterized with the reversible binding, examples of which are transition metals and non-histone proteins causing local unfolding of the DNA helix, as well as recently synthesized low-molecular compounds, peptide nucleic acids (PNA) [1], and peptide-type bioregulators, like vilon, prostamax, vilogen, etc. [2]

Physical and chemical properties of PNA, which has its effect at the DNA level, was studied by Frank-Kamenetski [3, 4], and bioregulators were studied at chromatin level [5-8]. The publications [5-8] have demonstrated that micrograms of bioregulators added to lymphocytes culture of elderly people cause unfolding of chromatin hiperstructure, resulting in unlocking and reactivation of genes in the facultative DNA blocked during the aging process, and this influence can be considered as rejuvenation of cells.

It is not new that the transition metals Cr, Ni, Cu, Cd, Fe, Mg, Zn, etc. belong to the group of biologically active substances. They influence not only on the conformational state of the double helix DNA or chromatin, but they considerably determine the key processes of genome activity.

Unlike alkali-earth metals, which bind to phosphates only, transition metals firmly bind to phosphates and bases, as well as both of them at a time.

In 1968 Eikhorn showed that interaction of Cu(II) and Cd(II) with DNA is significantly different from other remained transition metals (heavy metals) [9]. This dif-

ference is connected to destabilization of DNA molecule with low concentrations of these ions ($R > 1.0M/bp$). Later studies have shown that this feature is directly linked with exclusive interaction of Cu(II) and Cd(II) with GC base pairs of DNA. Hence, the effect is higher the more GC-enriched sites are in the DNA domain.

It is known that the GC-rich multiple repeated fragments along the DNA are satellite fractions, which are mainly located in heterochromatin, namely in centromeres or their nearby regions.

As it is mentioned above, despite the fact that the separate influence of bioregulators and transition metals on chromatin and DNA is studied by different physical, chemical and genetic methods, nothing is known about their joint influence on gene system (chromatin). These data have a key value, as far as bioregulators, carcinogens, anticarcinogen compounds, and metal ions act together on chromatin hierarchical structure and its function in living cells.

Taking into account the abovementioned, our goal was study of separate and joint influence of bioregulator prostamax and Cu(II) and Cd(II) ions on the chromatin structure *in situ*.

Materials and methods. The measurements were performed using a differential scanning microcalorimeter with sensitivity of $0.1 \mu W$ [8-10]. The volume of the measuring vessel was 0.30 cm^3 , the heating rate was $0.55^\circ C/min$, and the temperature range of measurements was $25-140^\circ C$. The exactness of the temperature measurements was not less than $0.05^\circ C$. The error in determination of melting enthalpy (ΔH_m) was not more than 6%. The microcalorimeter (DSC) processor was equipped with all software needed for determination of the thermodynamic parameters of investigated solutions and deconvolution of calorimetric curves.

Experimental data. Fig.1 shows a heat absorption microcalorimetric curve of lymphocyte suspension, prepared from healthy human blood (48-hour cell culture). The calculation is made per gram biomass. The curve shows that the cell denaturation process starts at $40^\circ C$ and ends at $110^\circ C$. The curve is complex and it consists of four maximums at $T_1=58\pm 1^\circ C$, $T_2=79\pm 1^\circ C$, $T_3=97\pm 1^\circ C$, $T_4=105\pm 1^\circ C$, and two shoulders. The integral heat is $26.5\pm 3 \text{ J/g}$ dry biomass, and it is calculated from the area between the heat absorption curve and its baseline.

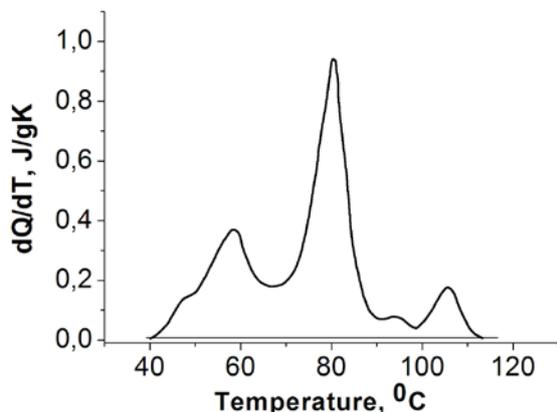


Fig.1. Heat absorption microcalorimetric curve of lymphocyte suspension. The lymphocytes are extracted from healthy human blood (48-hour cell culture). The calculation is made per gram biomass. Mass of the native DNA was 86 μ g, and the dry biomass was 8.2 mg

On the base of many experimental data, it was determined that the clearly expressed shoulder of the heat absorption curve in the temperature interval from 40 to 50°C with $T_{1(\max)}=45\pm 1^\circ\text{C}$ corresponds to melting of membranes and some cytoplasm proteins, and the shoulders in the temperature interval from 48 to 65°C with $T_d=58\pm 1^\circ\text{C}$ and in the temperature interval from 65 to 85°C with $T_d=86\pm 1^\circ\text{C}$ correspond to melting (denaturation) of non-histone nuclei proteins, ribonucleoprotein and cytoplasm proteins. Other clear, but less intensive peaks at 95 and 107°C correspond to the chromatin denaturation [10,11]. The publications also demonstrate that place and intensity of endothermic peaks on the temperature scale depend on the type of cells and tissues [11,12].

Fig.2 demonstrates heat absorption curves of lymphocytes (48-hour culture) extracted from blood of a healthy young person: treated with prostamax +Cu(II), and treated with CuCl_2 . As it is seen from Fig.2, Cu(II) and prostamax +Cu(II) do not cause any significant change in thermostability membranes nuclear and cytoplasmatic proteins in composition of the cells. Namely, maximum of the endotherm (T_d) and heat (Q_d) coincide within the experimental error. As for the chromatin denaturation health absorption peaks, they are changed significantly. The early publications [5, 6] showed that introduction of prostamax into the elderly persons' lymphocyte culture causes decondensation of the facultative heterochromatin, which is reflected on the calorimetric curves as a shift of the high temperature heat absorption peak (endotherm) to lower temperatures by $\sim 2\text{-}3^\circ\text{C}$, and a decrease of the absorbed heat by $\sim 20\%$. These results were interpreted as transition of the 30 nm fibril of the facultative heterochromatin into the 10 nm fibril – a lower organization level.

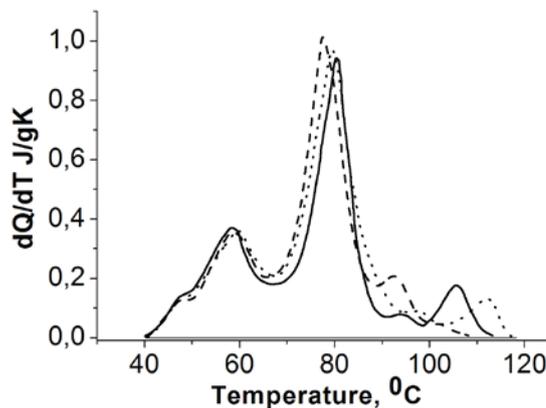


Fig.2. Heat absorption curves of lymphocytes (48-hour culture) obtained from blood of a healthy young person: 86 μ g native DNA, 8.2 mg dry biomass
- - - - treated with prostomax+Cu(II), 91 μ g DNA, 8.7 mg dry biomass
... .. treated with CuCl_2 , 10.5 μ g DNA, 9.9 mg dry biomass

The Figure (Curve with Cu(II)) shows that 10^{-4}M Cu(II) ions cause an additional condensation of the heterochromatin. Chromatin T_d increased by 5°C in comparison with the norm, and the active chromatin (euchromatin) T_d was left without any significant changes. The joint influence of prostamax and Cu(II) caused significant changes in stability of the heterochromatin ($T_d=105^\circ\pm 1^\circ\text{C}$) and euchromatin ($T_d=95^\circ\pm 1^\circ\text{C}$). The integral heat calculated after deconvolution of the curves correspond to the endotherms at $T_d=95^\circ\text{C}$ and 105°C and it equals to 91.0 ± 11 j/g. This value is in a good agreement with the human and animal chromatin denaturation heat ($Q_d=75.6^\circ\pm 10$ J/g). It should be noted that the denaturation heat of DNA (Q_d) in physiological conditions is 58.5 ± 5.0 J/g. This means that ~ 33 J/g heat corresponds to denaturation of the chromatin proteins *in situ*.

Thus, we conclude that the 10^{-4}M Cu(II) ion causes an additional condensation of the chromatin. It is not excluded that this effect is connected to formation of some cross-links by Cu(II) in the heterochromatin structure. After introducing of the Cd(II) ion into the lymphocyte culture, we noted only heterochromatin destabilization and it was expressed by decrease of its T_d and Q_d (see Fig.3). Fig.3 clearly demonstrates that the heat, which was lost within the temperature interval from 100 to 115°C and belongs to the heterochromatin denaturation heat, was added to the heat absorption peak (endotherm) at $T_d=95^\circ\text{C}$. This effect was more clear when the lymphocyte culture was treated with prostamax and Cd(II).

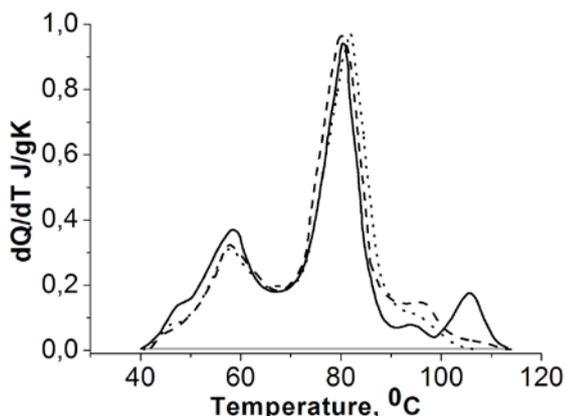


Fig.3. Heat absorption curves of lymphocytes (48-hour culture) obtained from blood of a healthy young person:
86 µg native DNA, 8.2 mg dry biomass
---- treated with prostomax+Cd(II), 87 µg DNA, 8.5 mg dry biomass
..... treated with CdCl₂, 82 µg DNA, 8.8 mg dry biomass

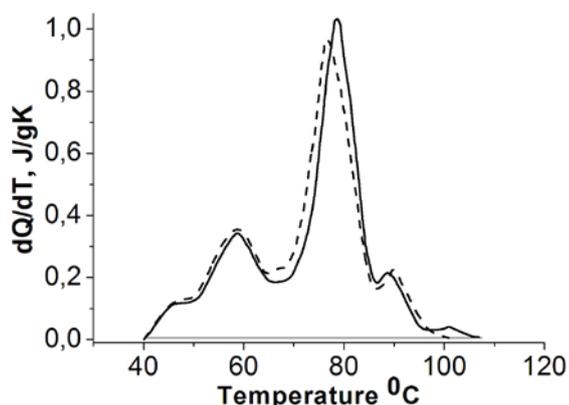


Fig.4. Heat absorption curves of lymphocytes obtained from blood of an elderly patient:
---- treated with prostomax+Cd(II), 100 µg DNA, 9.5 mg dry biomass
..... treated with CdCl₂, 81 µg DNA, 8.1 mg dry biomass

Fig. 4 shows heat absorption curves of lymphocyte obtained from elderly patients' blood, were the lymphocytes were treated with Cd(II). As it is seen from the picture, Cd(II), and prostamax with Cd(II) have a considerable effect on both active and decondensed heterochromatin. Comparison of these curves (Fig.2 and Fig.3) with other given curves enables us to conclude that chromatin of the elderly patients are decondensed more effectively then chromatin of young and healthy people. T_d of the active chromatin is less by 4-5°C then T_d in case of young persons.

REFERENCES

1. Uhlmann, E., Peyman, A., Breipohl, G., Will, D.W. PNA: Synthetic polyamide nucleic acids with unusual binding properties.

- Angewandte Chemie-International Edition 1998; 37: 2797-2823.
2. Khavinson, V.Kh. Peptides and Ageing. Neuroendocrinology 2002; 23(3): 3-144.
3. Kuhn, H., Demidov V.V., Nilsen, P.E., and Frank-Kamenetskii, M.D. Inducing and Modulating Anisotropic DNA Bends by Pseudocomplementary peptide Nucleic Acids PNAS 2004; 101(20): 7548-7553.
4. Kuhn, H., Demidov, V.V., Nilsen P.E., and Frank-Kamenetskii, M.D. An Experimental Study of Mechanism and Specificity of Peptide nucleic Acid (PNA) Binding to Duplex DNA. J. Mol. Biol. 1999; 286: 1337-1345.
5. Lezhava, T. A. Chromosomes in Very Senile Age: 80 Years and Over. M.: "Nauka" 1999.
6. Lezhava T.A. Chromosomes and aging: genetic conception of aging. Biogerontology 2001; 2: 253-260.
7. Khavison V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R., Jokhadze T.A., Dvalishvili N.A., Bablishvili K. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. Neuroendocrinol Lett. 2003; 4 (24): 329-333.
8. Lezhava T., Khavison V., Monaselidze J., Jokhadze T., Dvalishvili N., Bablishvili N., Barbakadze Sh. Bioregulator Vilon-induced Reactivation of Chromatin in Cultured Lymphocytes from Old People. Biogerontology 2004; 5: 73-79.
9. Eichhorn S. Interactions of Metal Ions with Polynucleotides and DNA. J. Amer. Chem. Soc. 1968; 90 (26): 7323-7326.
10. Monaselidze J., Abuladze M., Asatiani N., Kiziria E., Barbakadze Sh., Majagaladze G., Iobadze M., Tabatadze L., Holman H., Sapojnikova N. Characterization of Chromium-induced Apoptosis in Cultured mammalian Cells: A Differential Scanning Calorimetry Study. Thermochemica Acta 2006; 441: 8-15.
11. Touchette N., Anton E., Cole D. J. Biol. Chem. 1986; 261: 2185-2188.
12. Barboro P., Pasini A., Parodi S., Balbi C., Cavazza B., Allera C., Lazzarini G., Patrone E. Biophys. J. 1993; 65: 1267-1272.

SUMMARY

MICROCALORIMETRIC STUDY OF HUMAN BLOOD LYMPHOCYTES CULTURE AT PRESENCE OF CUPPER, CADMIUM AND PROSTAMAX

Kiladze¹ M., Gorgoshidze¹ M., Monaselidze¹ J., Jokhadze² T., Lezhava² T.

¹E. Andronikashvili Institute of Physics; ²Tbilisi State University, Tbilisi. Georgia

Research goal was study of separate and joint influence of bioregulator prostamax and Cu(II) and Cd(II) ions on the chromatin structure *in situ*. The thermal characteristics of the denaturation process of blood lymphocytes culture of aging people in the presence of some µg quantities of Cu(II) and Cd(II) ions have been determined. It has been shown that Cu(II) and Cd(II) ions at these low concentrations don't influence on the temperature stability of membrane, nuclear and cytoplasm proteins. It has been shown that Cu(II) ions cause an additional condensation of the heterochromatin, and Cd(II) ions cause decondensation of heterochromatin and its partial denaturation.

Key words: bioregulator prostamax, copper Cu(II) ions, cadmium Cd(II) ions, chromatin structure, lymphocytes.

РЕЗЮМЕ

МИКРОКАЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КУЛЬТУРЫ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА В ПРИСУТСТВИИ МЕДИ, КАДМИЯ И ПРОСТАМАКСА

Киладзе¹ М.Т., Горгошидзе¹ М.З., Монаселидзе¹ Дж.Р., Джохадзе² Т.А., Лежава² Т.А.

¹Институт физики им. Е. Андроникашвили; ²Тбилисский государственный университет, Грузия

Целью исследования явилось отдельное и совместное влияние пептидного биорегулятора простамакса и ионов Cu(II) и Cd(II) на структуру хроматина *in situ*.

Определены тепловые характеристики процесса денатурации культуры лимфоцитов в крови лиц старческого возраста в присутствии мкг количеств ионов Cu(II) и

Cd(II). Показано что ионы Cu(II) и Cd(II) при этих концентрациях не влияют на температурную стабильность мембран ядерных и цитоплазматических белков. Установлено, что ионы Cu(II) вызывают добавочную конденсацию гетерохроматина, а ионы Cd(II) деконденсируют гетерохроматин и вызывают его частичную денатурацию.

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЛОДОВ И ЛИСТЬЕВ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА КРАСНОГО JUNIPERUS RUFESCENS

Джаруллаева С.Ш.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра фармакогнозии и ботаники

Препараты из растительного сырья все надежнее завоевывают позиции в фармацевтическом производстве и клинической практике. Изучается опыт народной медицины, проводится фармакологический скрининг, изыскиваются биологически активные вещества, изучаются методы комплексного и рационального использования лекарственного растительного сырья. Особое место занимает поиск биологически активных соединений среди мало исследованного растительного сырья с целью расширения сырьевой базы и использования его в практическом здравоохранении.

Флора Азербайджана располагает разнообразным растительным покровом, который представляет интерес для фармакогностического изучения и расширения арсенала лекарств природного происхождения, содержащих эфирные масла, липиды, фенольные и другие соединения. Работая в этом направлении, нами был изучен можжевельник красный, имеющий в Азербайджане значительный ареал и большие запасы. Исследовав данные научной литературы и проведя предварительные анализы, стало очевидным, что дальнейшее изучение данного объекта является весьма перспективным и актуальным.

В мировой флоре встречается 55 видов можжевельников. Большинство из них - это типовые горные

небольшие вечнозеленые деревья или кустарники. Максимальное количество их видов встречается в Средней Азии; в Азербайджане произрастают 7 видов можжевельника.

В последнее десятилетие в литературе появились новые сведения о биологически активных веществах, содержащихся в различных органах вида *Juniperus* [11,13,15,16,20-22]. В фитохимическом аспекте были изучены *Juniperus communi*, *Juniperus foetidissima*, *Juniperus phoenicea*, *Juniperus conferta*, *Juniperus turcomanica*, *Juniperus Sabina*, *Juniperus procera*, *Juniperus thurifera*, *Juniperus virginiana*, *Juniperus prezewalskii*, *Juniperus oblonga*, *Juniperus oxycedrus* и некоторые другие виды. Имеются сведения об их применении в медицинской практике [12,14,17,19-22]. Водный настой шишкоягод можжевельника обыкновенного *Juniperus communis* применяется как мочегонное и потогонное средство при водянках, подагре, ревматизме и болезнях мочевого пузыря. Кроме того, водный настой ягод улучшает пищеварение и увеличивает секреторную функцию бронхиальных желез. Сухой остаток бутанольного извлечения из шишкоягод *Juniperus communis* обладает антиэстрогенными и антипрогестеронными свойствами. Лигнан дезоксиподофиллотоксин из можжевельника обладает антигерпетическим действием. Верхушки ветвей можжевельника казачьего *Juniperus*

sabina в виде настоя используются в народной медицине, гомеопатии и ветеринарии как мочегонное средство. Эфирные масла *Juniperus communis*, *Juniperus exelsa*, *Juniperus sabina* характеризуются антибактериальной активностью, а *Juniperus exelsa*, *Juniperus sabina* и антимиотической. Эфирное масло *Juniperus phoenicea* проявляет активность в отношении кандиды *Albicans* и антимикробную активность против *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Эфирное масло *Juniperus procera* обладает антимикробной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий и дрожжей. Плоды, ветви и подземные части *Juniperus oxycedrus*, *Juniperus oblonda*, *Juniperus davurica*, *Juniperus sibirica* и других видов применяют для повышения тонуса кишечника, при болезнях почек, мочевого пузыря, дизурии, почечнокаменной болезни. Эфирное масло *Juniperus oxycedrus* обладает антимикробным действием, а спиртовые экстракты проявляют антибактериальную активность.

Сведения о химическом составе и применении можжевельника красного *Juniperus rufescens* в литературе нами не обнаружены.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явился фитохимический анализ листьев и плодов можжевельника красного *Juniperus rufescens* для определения содержания в них биологически активных веществ.

В результате исследований [1,3] установлено отсутствие алкалоидов, сердечных гликозидов, антраценпроизводных, кумаринов и иридоидов, обнаружены незначительные следы сапонинов и дубильных веществ. В можжевельнике красном были обнаружены и представляют наибольший интерес для детального изучения флавоноиды и липиды листьев, а также эфирное масло плодов.

Материал и методы. Эфирное масло было получено из зрелых плодов можжевельника красного методом гидродистилляции в количестве 55г с выходом 1,2%. Определение компонентного состава эфирного масла можжевельника красного было проведено методом газовой хроматографии. Идентификацию компонентов проводили по стандартным веществам и по данным времени удерживания.

Количественное содержание хлорофиллов определяли фотоэлектроколориметрическим, а каротиноидов - спектрофотометрическими методами [2].

Изучение липофильного состава проводилось методом газожидкостной хроматографии. Жирные кислоты идентифицировали, сравнивая показатели времени удерживания пиков метиловых эфиров и стандартной смеси; содержание рассчитывали в процентах от их суммы [4].

Для определения количественного содержания флавоноидов в сырье использовали спектрофотометрический метод по реакции комплексообразования с хлоридом алюминия. При изучении индивидуальных флавоноидов использовали хроматографический, химический, спектроскопический методы анализа [6-8].

Результаты и их обсуждение. Эфирное масло, полученное из плодов можжевельника красного, представляет собой подвижную прозрачную жидкость слабо соломенного цвета, имеющую скипидарный запах. Можжевеловое масло хорошо растворяется в гексане, бензоле, хлороформе, эфире (удельный вес - 0,8450, угол преломления - 1,4733, плоскость поляризации - +24,9, кислотное число - 0,58, эфирное число - 23,72, число омыления - 24,3) [2].

В результате аналитического хроматографирования установлено, что эфирное масло состоит из 20-и компонентов, из которых нам удалось идентифицировать лишь 11, остальные присутствуют в малых количествах. Преобладающими компонентами являются α - β -пинен, α -фелландрен, α -терпинеол.

В результате исследования листьев можжевельника красного, было определено процентное содержание липофильной фракции, которое составило 57,8%. Содержание хлорофиллов составило 0,48%, а каротиноидов - 0,3%. Данная фракция представляет собой однородную массу темно-зеленого цвета с приятным запахом, характерным для хвои можжевельника. Было установлено, что эта фракция практически нерастворима в воде, растворяется в 95% спирте, хлороформе, ацетоне, минеральных и растительных маслах и содержит в своем составе хлорофиллы, каротиноиды, токоферолы и жирные кислоты.

Изучаемая фракция липидов, согласно данным газожидкостной хроматографии, представляет собой сложную смесь жирных кислот. По имеющимся на хроматограмме пикам, свидетельствующим о количестве компонентов, нами были идентифицированы преобладающие в процентном соотношении. Среди насыщенных жирных кислот в хвое можжевельника красного преобладающими были пальмитиновая и стеариновая кислоты, а из ненасыщенных - олеиновая, линолевая и линоленовая кислоты.

Впервые был изучен флавоноидный состав можжевельника красного [5].

Было установлено, что содержание флавоноидов в листьях, в среднем, составляет 1,5%.

На колонке полиамидного сорбента из спиртового извлечения хвои можжевельника красного хроматографией выделены пять флавоноидов – I, II, III, IV, V.

Вещества I – III представляют собой желтые кристаллы, легко растворимые в этиловом и метиловом спиртах и ацетоне. Они практически нерастворимы в воде, хлороформе, бензоле и петролейном эфире. Вещество I было идентифицировано как лютеолин (5,7,3',4'-тетраоксифлавоноид), вещество II – как кемпферол (3,5,7,4'-тетраоксифлавоноид), а вещество III – как кверцетин (3,5,7,3',4'-пентаоксифлавоноид).

Вещества IV и V представляют собой желтые кристаллы, легко растворимые в этиловом и метиловом спиртах, практически нерастворимые в диэтиловом эфире, бензоле, хлороформе. В результате изучения продуктов гидролиза обоих веществ было обнаружено, что агликон идентичен кверцетину, сахарная часть у вещества IV представлена глюкозой, у вещества V – глюкозой с рамнозой. В итоге, вещество IV было охарактеризовано как изокверцитрин (кверцетин-3-O-β-D-глюкопиранозид), а вещество V – как рутин (кверцетин 3-O-β-D-глюкопиранозил-(6→1)-O-α-L-рамнопиранозид).

Таким образом, на основании изучения физических и химических свойств, спектрофотометрии, продуктов гидролиза были идентифицированы такие вещества, как лютеолин (I), кемпферол (II), кверцетин (III), изокверцитрин (IV) и рутин (V). Все они впервые выделены из можжевельника красного.

Нами была исследована зола листьев и плодов можжевельника красного на содержание макро- и микроэлементов. В результате исследований выявлено, что из макроэлементов в можжевельнике красном преобладают K, Ca, Mg, Na, а из микроэлементов Si, Fe, Al.

Была изучена динамика накопления биологически активных соединений в плодах и листьях. Фенологические наблюдения за накоплениями эфирного масла в плодах проводили в течение двух лет. Было установлено, что в осенний и зимний периоды, начиная с сентября и до марта месяца, в фазе начала и полного созревания плодов наблюдается повышение количества эфирного масла. Далее, в фазе начала появления и созревания микростробил содержание масла снижается и эта закономерность повторяется ежегодно. В результате двухгодичного наблюдения за содержанием эфирного масла было установлено, что максимальное количество эфирного масла (1,2%) отмечается в период начала и полного созревания плодов.

Для определения количественного содержания флавоноидов, листья собирали в различные фазы развития. Количественное содержание флавоноидов определяли спектрофотометрическим методом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что оптимальное количество флавоноидов в листьях накапливается в период созревания пыльцы (1,64%).

Были проведены исследования по определению практической значимости данных исследований. В результате предварительного фармакологического изучения суммы флавоноидов из хвои можжевельника красного, было установлено, что по диуретическому действию они превосходят настой хвоща полевого [9]. Кроме того, экспериментально был установлен факт сопоставимости противовоспалительной активности данных флавоноидов с диклофенаком натрия [10].

Было выявлено, что эфирное масло плодов можжевельника красного обладает высокой антибактериальной активностью по отношению к грамположительным, грамотрицательным бактериям по сравнению с широко применяемыми бактерицидными препаратами: спиртом, фурацилином, карболовой кислотой, уступая по этому показателю только хлорамину (в отношении грамотрицательных бактерий). Также оно обладает фунгицидными свойствами по отношению к грибам рода *Candida*. Данное эфирное масло можно рекомендовать в качестве субстанции для разработки лекарственной формы с антисептическим действием [18].

Положительные результаты фармакологического исследования суммы флавоноидов в листьях, а также антимикробные свойства эфирного масла плодов можжевельника красного диктуют необходимость продолжения исследований для создания нового фитопрепарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиевский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука; 1990: 333.
2. Государственная фармакопея СССР. Издание XI, М.: «Медицина»; вып. 2; 1990: 134.
3. Гринкевич Н.И. и Сафронич Л.Н. Химический анализ лекарственных растений. М.: «Высшая школа»; 1983: 176.
4. Джаруллаева С.Ш., Керимов Ю.Б. Изучение липофильной фракции можжевельника красного. *Sağlamlıq Jurnalı, Bakı* 2004; 5: 71-74.
5. Джаруллаева С.Ш., Керимов Ю.Б. Флавоноиды можжевельника красного (*Juniperus rufescens* Link.). *Azərbaycan Tibb Jurnalı* 2005; 2: 44-47.
6. Ковалев И.В., Титов Е.В. Инфракрасные спектры поглощения некоторых групп природных соединений. *Атлас спектров*. Харьков: 1966; 101-154.
7. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды. Харьков: ХВУ; 1995; 56.
8. Панасенко Г.И., Зайцева Т.А. Хроматографическое исследование флавоноидов. *Вестник тамбовского университета. Серия естественных и технических наук* 2002; 1: 224.
9. Самура Б.А., Керимов Ю.Б., Таран А.В., Джаруллаева С.Ш. и др. Влияние суммы флавоноидов из листьев можжевельника красного на функцию почек. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М.: 2002; 691.
10. Самура Б.А., Керимов Ю.Б., Таран А.В., Джаруллаева С.Ш. и др. Антиэкссудативная активность суммы флавоноидов из листьев можжевельника красного. IX Российский национальный

конгресс “Человек и лекарство”. М.: 2002; 691-692.

11. Adams, R.P., Altarejos, J., Fernandez, C., Camacho, A. The leaf essential oils and taxonomy of *Juniperus oxycedrus* L. subsp. *oxycedrus*, subsp. *badia* (H. Gay) Debeaux, and subsp. *macrocarpa* (Sibth. & Sm.) Ball. Journal of Essential Oil Research 1999; 11: 167-172.

12. Angioni A, Barra A, Russo MT, Coroneo V, Dessi S, Cabras P. Chemical composition of the essential oils of *Juniperus* from ripe and unripe berries and leaves and their antimicrobial activity. Italy. J Agric Food Chem. 2003; 51(10): 3073-8.

13. Bao-shi Zhou ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ ИЗ *Juniperus przewalskii* ком. Shaanxi Norm. Univ. Natur. Sci. Ed. 2005; 33 (3): 68-70.

14. Barrero AF, Quilez del Moral JF, Lara A, Herrador MM. Antimicrobial activity of sesquiterpenes from the essential oil of *Juniperus thurifera*. Spain. Planta Med. 2005; 71(1): 67-71.

15. Bauch Josef, Puls Jürgen, Klupsch Rüdiger, Vogel Christoph. Biological and chemical characteristics of “included sapwood” of *Juniperus virginiana* L. Hol-zforschung. 2004; 58 (1): 74-81.

16. Eller FJ, Taylor SL. Pressurized fluids for extraction of cedarwood oil from *Juniperus virginiana*. Agric Food Chem. 2004; 52 (8): 2335-8.

17. Fujita T., Sezik E., Tabata M., et al. Traditional medicine in Turkey: Folk medicine in middle and west Black Sea regions. Econ. Bot. 1995; 49(4): 406-422.

18. Hacıyeva O.B., Ibrahimov H.H., Cəullayeva S.Ş. Qırmızı ardıcın (*Juniperus rufescens*) meyvələrindən alınmış efir yağının antimikrob fəallığının təyini. Azərbaycan Əczaçılıq Jurnalı 2003; III (1): 32-34.

19. Nakanishi Tsutomu, Iida Naoki, Inatomi Yuka, Murata Hiroko, Inada Akira, Murata Jin, Lang Frank A., Inuma Munekazu, Tanaka Toshiyuki. New neolignan and phenylpropenoid glycosides in *Juniperus communis* var. *depressa*. Heterocycles 2004; 63(11): 2573-2580.

20. Salido S, Altarejos J, Noguera M, Sanchez A, Pannecouque C, Witvrouw M, De Clercq E. Chemical studies of essential oils of *Juniperus oxycedrus* ssp. *badia*. Spain, J Ethnopharmacol. 2002; 81(1): 129-134.

21. Tsutomu Nakanishi, Naoki Iida, Yuka Inatomi, Hiroko Murata, Akira Inada, Jin Murata, Frank A. Lang, Munekazu Inuma and Toshiyuki Tanaka. Neolignan and flavonoid glycosides in *Juniperus communis* var. *depressa*. Phytochemistry 2004; 65(2): 207-213.

22. Tsutomu Nakanishi, Naoki Iida, Yuka Inatomi, Hiroko Murata, Akira Inada, Jin Murata, Frank A. Lang, Munekazu Inuma, Toshiyuki Tanaka, Yoshikazu Sakagami. A monoterpene glucoside and three megastigmane glycosides from *Juniperus communis* var. *depressa*. Chem. and Pharm. Bull. 2005; 53(7): 783-787.

SUMMARY

PHITOCHEMICAL INVESTIGATION OF JUNIPER RUFESCENS JUNIPERUS OXYCEDRUS L. LEAVES AND FRUITS

Djarullayeva S.

Azerbaijan Medical University, Department of Pharmacognosy and Botany

Seven species of juniper grow in Azerbaijan. The examination of leaves and fruits of *Juniperus oxycedrus* L. growing

in Azerbaijan was conducted. It was found that *Juniperus oxycedrus* L is widespread in Azerbaijan. The biologically active substances of *Juniperus oxycedrus* leaves have been studied. It was found that the main biologically active substances in leaves are flavonoids -1,61% and lipids -57,8%; in fruits – ethereal oil 1,2%. The flavonoid composites include luteolin, kaempferol, quercetine, izoquercitrin, rutin. They also possess the diuretic and anti-inflammation effects. Ethereal oil of fruits consist of 20 components, prevailing are α - β -pinen, α -fellandren, α -terpineol and it also possesses high antimicrobial and antibacterial effect. Lipoid fraction includes tokoferols, karotinoids, xlorofils and lipid acids: linol, linolen, olein, stearin and palmithin. There are also macroelements K,Ca, Mg,Na, and mikroelements Si, Fe, Al.

It was found that the period of maximum accumulation of flavonoids in leaves and ethereal oil in fruit is in Autumn in the period of fruit maturation and ripening. *Juniperus oxycedrus* L is a good material for new antiseptic remedy. Flavonoids from the leaves of *Juniperus oxycedrus* L have anti-inflammatory and diuretic effect; fungicide, antimicrobial and antibacterial characteristics.

Key words: biologically active substances of *Juniperus oxycedrus*, phitochemical investigation.

РЕЗЮМЕ

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЛОДОВ И ЛИСТЬЕВ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА КРАСНОГО JUNIPERUS RUFESCENS

Джаруллаева С.Ш.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра фармакогнозии и ботаники

Изучение можжевельника красного (*Juniperus oxycedrus* L.) - одного из 7-и видов можжевельника, произрастающего в Азербайджане, представляет особый интерес. В результате исследований было установлено, что можжевельник красный широко распространен на территории Азербайджана и может составить основу сырьевой базы данного вида.

В результате фитохимического изучения было определено, что из биологически активных соединений можжевельника красного в листьях в значительном количестве содержатся флавоноиды-1,61% и липиды - 57,8%, а в плодах - эфирные масла - 1,2%. Флавоноиды содержат в своем составе лютеолин, кемпферол, кверцетин, изокверцетрин, рутин и обладают диуретическими и противовоспалительными свойствами. Эфирное масло плодов содержит 20 компонентов, из которых преобладающими являются α - β -пинен, α -фелландрен,

α -терпинеол и обладает высокой антибактериальной активностью по отношению к грамположительным, грамотрицательным бактериям, а также фунгицидными свойствами по отношению к грибам рода *Candida*. Липофильная фракция листьев состоит из токоферолов, каротиноидов, хлорофилла и жирных кислот: пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая и линоленовая кислоты. Была исследована зола листьев и плодов можжевельника красного на содержание макро- и микроэлементов. В результате исследований выявлено, что из макроэлементов в можжевельнике красном преобладают К, Са, Mg, Na, а из микроэлементов Si, Fe, Al.

В результате изучения динамики накопления биологически активных соединений в плодах и листьях установлено, что в фазе начала и полного созревания плодов наблюдается повышение их количества.

Практическое значение исследований заключается в том, что диуретические и противовоспалительные свойства флавоноидов из листьев дают возможность создания нового фитопрепарата, а эфирное масло плодов можно рекомендовать в качестве субстанции для разработки лекарственной формы с антисептическим действием.

BILIARY HYPERTENSION AS THE CELL PROLIFERATION TRIGGER IN BILE DUCT LIGATED RATS

Azmaiparashvili¹ E., Kordzaia^{1,2} D., Dzidziguri³ D.

¹Tbilisi State University, Faculty of Medicine; ²A. Natishvili Institute of Morphology;

³Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences

Augmented cell proliferation in liver has been evidenced to be triggered by abrupt loss of, or damage to functioning liver mass in bulk, as it occurs after partial hepatectomy (PH), ligation of one or more lobular branches of the portal vein, treating with CCl₄ etc. [17,23,27,29,31,37,42].

Hepatocyte proliferation in this setting has been depicted in most scrupulous and detailed manner. Proliferation of other cell types, including cholangiocytes, endotheliocytes, Kupfer and Ito cells, has been well documented [27].

Biliary obstruction like above mentioned setting also leads to the proliferative processes in liver tissue [22,40], although, in this case, focus is brought onto biliary epithelium. Proliferation of biliary epitheliocytes and bile ductules in cholestasis setting induced by common bile duct ligation (BDL) emerges in couple of hours following bile duct occlusion and is continuing for several weeks [9,10,20,30,34].

Significant rise in mitotic activity of hepatocytes in BDL setting has been also reported, however, activation of early response genes could not be evidenced [2,5]. Data, referring to the possible increase in growth factor levels in BDL also lack in the literature [11]. Dynamics of BDL-induced biliary hypertension and it's relation to cell proliferative activity is scarcely investigated, as well [35,36].

The aim of the study was to investigate the relationship between biliary pressure dynamics and proliferative activity of cholangiocytes and hepatocytes in BDL setting.

Material and methods. Experiments involved 30 white Wistar male rats of 2nd postpubertal age, whose weight ranged between 200-220 grammes. Animals were housed in individual cages at a standard temperature of 24°C and a 12 hour light/dark cycle and fed ad libitum on standard rat chow, with free access to water. Distribution of the experimental animals is given in Table 1.

Table 1. Distribution of the experimental animals

	Control	BDL								
		Initial	3 h	6 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Total	30									

Common bile duct was transected between two ligatures.

The pressure in common bile duct and in portal vein was measured by applying the hydrostatic manometry technique, which implied the registration of fluid level in catheter, inserted in the mentioned tubular structures. For measuring pressure in the portal vein, the catheter was inserted distally in it, in the direction of bloodstream (“towards the liver”).

In control animals, biliary pressure was measured with the catheter hermetically inserted into common bile duct, with distal direction (towards the small intestine). The level of the 0,9% NaCl (NS – normal saline), which prompted the leakage into intestinal lumen, was considered as the pressure index [12].

On 1st and 3rd hours following BDL, the biliary pressure was measured with the catheter hermetically inserted into common bile duct proximally (towards the liver). The opposite tip of the catheter was lifted vertically. The bile levels in catheter attained by above mentioned periods were considered as biliary pressure indices.

On 96th, 120th and 144th hours after BDL, the biliary pressure was measured by modified optic (membranous) tonometer; Such manometry was available only in case if diameter of congested common bile duct stump exceeded 4 mm-s.

Mitotic activity in cholangiocytes and hepatocytes were evaluated in serial sections, on 30 optic fields, in terms of 480-fold magnification, without applying the method of “preliminary accumulation of mitoses” (without Colchicine injection).

Histological study of the liver tissue was performed on paraffin-embedded, haematoxylin-eosin stained sections.

All operations were performed under general anesthesia via intraperitoneal injection of Nembutal, with sterile conditions provided.

Animal withdrawal from the experiment was executed through deepening of narcosis by additional ether.

Results and their discussion. The results of the study is given in Table 2 and Figures 1-4.

Table 2. Data of portal and biliary pressures and cells mitotic indices on the different terms of BDL

Tasks		Groups	Control	BDL								
				1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h
Biliary Pressure (mmH ₂ O)			169.67 ±4.16	205.0 ±1.0	213.67 ±3.06			252.67 ±3.51	270.67 ±2.52	277.33 ±3.21	285.67 ±2.52	
Portal Pressure			103.67 ±3.51	107.33 ±4.16	123.33 ±2.08	158.00 ±1.73	172.00 ±3.61				190.67 ±4.93	
Mitotic Acti-	Hepatocyte		0,5 ±0,2					4.2 ±0.6	7.2 ±1.4	31.5 ±2.1	4.2 ±0.8	-
	Biliary epitheliocyte		-					4.1 ±0.6	18.0 ±1.3	14.4 ±2.0	4.3 ±1.2	1.1 ±0.4

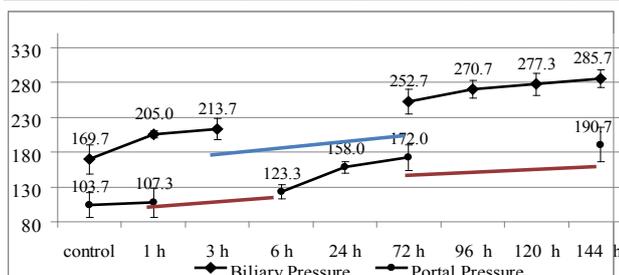


Fig. 1. Biliary and Portal Pressure (mmH₂O) after BDL

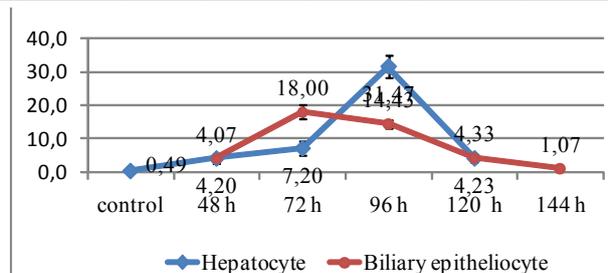


Fig. 2. Mitotic activity of biliary epitheliocytes and hepatocytes in BDL

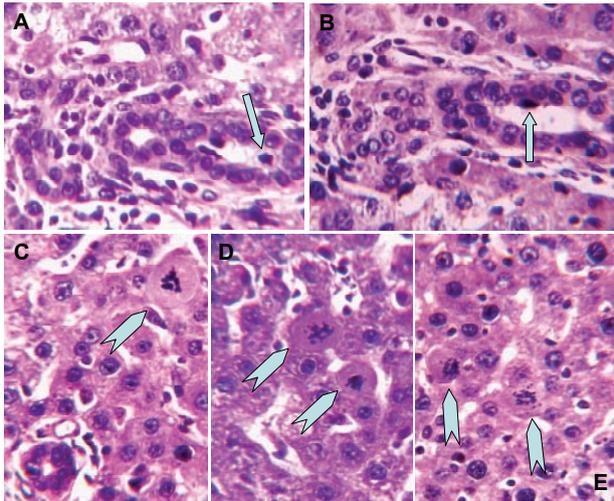


Fig. 3. A, B – Mitoses of bile-duct epitheliocytes (arrows) at the 72nd hour after BDL. C, D, E - Mitoses of hepatocytes (arrowheads) at the 96th hour after BDL

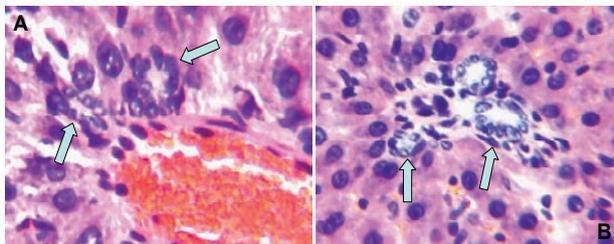


Fig. 4. A, B – Ductular Reaction at the 6th hour after BDL. Duct-like structures built up by epitheliocyte-type-cells with light cytoplasm (arrows)

Significant rise in proliferative activity of biliary epitheliocytes has been reported in the very first days after BDL as well as 3-4 –fold augmentation of hepatocyte mitoses [21,34,41].

The results of our study demonstrated that increasing biliary pressure in BDL setting is accompanied by portal pressure increment. This type of correlation between portal and biliary pressures, as well as its backgrounds, also has been shown by us previously [3,6]. However, data of the present study indicate, that in terms of increasing biliary-portal pressures, mitoses of epitheliocytes reach their peak at 3rd day following BDL, (which is consistent with other study data [26]), but mitoses of hepatocytes - at 4th day after bile flow obstruction (the latter peculiarity has been reported by us also in our previous investigations[2]). Moreover, cholangiocyte mitoses were mostly observed in the ducts with diameter of more than 15 μ m, as it was indicated by other authors too [9,18].

Our histological investigations confirmed our previous data that BDL and increase in biliary pressure result in epitheliocytes proliferation in couple of hours. We also demonstrate the occurrence of underdeveloped duct-like structures in periportal zones, formed by cells with light-colored cytoplasm [1]. It should be emphasized that no

mitotic bodies were found in none of these structures. It clearly evidences the fact that pressure rise in common bile duct results in “ductular response” in the very first hours after operation. Regardless of what could be considered as a cause of such “neoductules” formation - proliferation/differentiation of already existed cholangiocytes or oval cells [13,19, 25,30,32,33,46,38] or other cell types - absence of mitotic bodies still remain to be clarified. (Unfortunately, comprehensive study of ERG expression in cholangiocytes is complicated due to their relatively small amounts and complexity of segregation). Anyway we accept the verified role of biliary hypertension in triggering of epitheliocyte and biliary ductule proliferation itself, as it is indicated by other authors [9,35,36]. Later, after increased biliary pressure involves bile canalicule network, proliferative activity becomes initiated in hepatocytes constructing this network.

In PH setting, portal pressure alteration initially affects hepatocytes (their vascular membranes) and non-parenchymal cells (NPC) [28,39,42], but not cholangiocytes. Consequently, proliferation begins in hepatocytes, and mitoses in biliary epitheliocytes become activated afterwards, by influence of humoral factors (growth factors and others) secreted by proliferating hepatocytes and NPCs.

Different pathway develops in BDL case, when biliary pressure applies initial effect on cholangiocytes and subsequently, on hepatocytes and results in their proliferative activity. The possible supporting role of the factors, released by proliferating cholangiocytes, in induction of hepatocyte proliferation (ERG expression and induction of mitoses), should also be considered.

However, it should be underlined, that on 4th day after BDL, when significant activation in hepatocyte mitosis is achieved, ERG expression still remains similar to the control data [2,5].

Regarding this fact, the following considerations can be outlined: we have previously shown that biliary hypertension can alter the schedule and regimen of expression of hepatocytes ERG in the setting of simultaneously performed PH and BDL [2,5,24] as well as that hepatocyte ERG expression does not develop during first 8 hours following BDL. But it could develop latter - on 10th, 12th, 14th etc. hours after BDL, could reach the peak and return to normal limits by 4th day. However, mitoses “launched” by the ERG activation would still proceed for that time.

In the setting of cholestasis, unusual, alternative mechanisms for hepatocyte and biliary epitheliocyte proliferation may be developing with participation of primary mitogen, e.g. TNF- α , induced by BDL [8,7,15]. Stimulation of hepatocyte proliferation is induced by binding of TNF- α to respective TNF1 receptor. This chemical binding promotes the prolonged activation of NF-kB, which is followed by

transcription of immediate early genes (except c-foc), activation of cycline genes and transition of the cell in S-phase of cellular cycle. It should be underlined that levels of HGF and TNF- α remain unchanged for this time. This kind of mitogen-provided hepatocyte proliferation (hepatocyte DNA synthesis) is considered to be mediated by activation (proliferation) of cholangiocytes and NPC of the liver (including Kupfer cells, sinusoidal endotheliocytes, Ito cells etc.). Another possible mechanism for immediate hyperplasia implies the following suggestion: immediate mitogenes, like peroxisome proliferators (PP) – BR931, nafenopin and retinoids (9-cis retinoic acid), without binding to transmembrane receptors, pass through the cell membrane by diffusion and bind to respective nuclear receptors, namely to PPAR (PP-activated receptor – belongs to the group of steroid hormone nuclear receptors), and PXR (retinoic X-receptor), which leads to the formation of PPAR-PXR hetero- and PXR-PXR homodimers, representing transcriptional factors themselves, which, via later effects, directly activate the cycline genes. It should be emphasized, that activation of other transcriptional factors, including NF-kB, immediate early genes, HGF and TNF- α does not take place [15].

The concept of NPC-mediated direct hyperplasia in hepatocytes is also supported by the fact that in the very first hours after BDL intracellular bile transport changes its direction from the biliary pole towards sinusoidal pole of hepatocytes, with subsequent passage of bile components into spaces of Disse and Mall, (this phenomenon, like other authors, was evidenced by us too) [4]. The latter leads to the activation of NPCs situated here (including fibroblasts), which, together with other processes, increases collagen synthesis and triggers fibrotic alterations in the liver. On the other hand, intracellular transport of bile components is mediated by peroxisomes and lysosomes. Peroxisomes participate in the synthesis of bile acids as well. In BDL setting these processes appear deranged. In such circumstances, the expected (possible) compensatory hyperplasia of peroxisomes with supporting concentration rise in peroxisome proliferators may become an additional argument for admitting the peroxisomal mechanism for direct hyperplasia of hepatocytes in BDL setting. This assumption can be verified by immunohistochemical method, via demonstrating the hyperexpression of peroxisomal markers in BDL setting.

However, in case of assuming the possibility of direct hepatocyte hyperplasia in BDL setting, activation of apoptosis should be expected following the transition period, after the mitotic peak [14,15].

Obviously, verification or disapproval of all above-mentioned assumptions requires further investigation. Moreover, conduction of specially designed experiments are needed, implying repeated studies at every single hour on the first day of BDL (to assess DNA synthesis

and mitotic activity in cholangiocytes) and with small intervals on subsequent days, to assess similar measures and apoptotic activity as well, in every cell population. The study of “ductular reaction” at early stages of BDL, by application of immunohistochemical markers for cell types and proliferative features, also pertains to the subjects of primary concern.

As for the study of ERG expression in cholangiocytes, due to the obstacles mentioned above, it requires the inclusion of large-sized animals, like dogs, which will provide the separation of target cells in adequate amounts. Otherwise, modelling of the setting where certain bile pressure influences the epitheliocyte apical membranes in biliary epithelial cell cultures could be contemplated.

Conclusion:

Biliary, and portal hypertension, induced by the first respectively, represent the cell proliferative triggers in common biliary duct occlusion setting; However, dynamics, as well as the mechanisms of this process require further comprehensive investigation.

The full evaluation of post-BDL biliary ductule formation and cell proliferation processes require not only reduced inter-experimental term intervals, or refinement of morphological and/or molecular – biological techniques of the study, but also the development of new, different experimental models.

REFERENCES

1. ასლამაზიშვილი თ., კორძაია დ., შაიშველაშვილი გ. და სხვ. ბილიური ეპითელიოციტების პროლიფერაცია ნაღვლის შეგუბების ადრეულ ვადებზე. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2007; 37 (4): 40-43.
2. Дзидзигури Д. В., Бакурадзе Е. Д., Кахидзе И. Г., Мегрелишвили Г. З., Кордзаиа Д. Д. Регенерация печени белых крыс при холестазах. Цитология 2004; 46(5): 411-416.
3. Кордзаиа Д. Д. К патогенезу и профилактике усугубления печеночной недостаточности после одномоментной декомпрессии желчных протоков. Медицинские новости Грузии 1995; 15: 4-7.
4. Кордзая Д. Внепеченочный холестаз. Изд. «Ганатлеба»; Тб.: 1990; 160.
5. Мегрелишвили Г., Дзидзигури Д., Кордзаиа Д., Бакурадзе Е. Влияние механической желтухи на регенерацию печени после частичной гепатэктомии. Annals of Biomedical Research and Education 2003; 3(3): 196-199.
6. Сулаберидзе Г. Д., Кордзаиа Д. Д., Кикалишвили Л. А., Хомерики Ц. Т. Особенности внутريدолькового общего микроциркуляционного модуля печени белых крыс при холестазах. Медицинские новости Грузии 2006; №3 (132): 100-105.
7. Albo D, Wilson M, Feig BW, et al. The association for academic surgery and the society of university surgeons are proud to present the abstract for the first annual academic surgical congress. Journal of Surgical Research 2006; 130: 160-338.
8. Alison M. Liver damage in the rat induces hepatocyte stem cells from biliary epithelial cells. Gastroenterology 1996; 110 (4): 1182-1190.

9. Alpini G., Glaser S. S., Ueno Y., et al. Heterogeneity of the proliferative capacity of rat cholangiocytes after bile duct ligation. *Am. J. Physiol.* 1998; 274(4): 767-775.
10. Alpini G., Lenzi R., Sarkozi L., et al. Biliary Physiology in Rats with Bile Ductular Cell Hyperplasia. *J. Clin. Invest.* 1988; 81: 569-578.
11. Atsushi T, Kohichi T, Masaki M, et al. Gene expression profiling in whole liver of bile duct ligated rats: VEGF-A expression is up-regulated in hepatocytes adjacent to the portal tracts. *J Gastroenterol Hepatol*, published in Australia 2007; 22(11): 1993-2000.
12. Barber-Riley G. Capacity and resistance to flow of rat biliary tree during saline reflux. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)* 1965; 21(9): 518-519.
13. Buysens N. La proliferation des canaux biliaries et la formation de structures tubulaires au cours des affections hepatiques en pathologie humaine et experimentale. *Rev Belge Pathol* 1962; 29:7-115.
14. Columbano A., Ledda-Colunihano, C. M., Coni, P., Faa, C., Liguori, C., Santacruz, C., and Pani, P. Occurrence of cell death (apoptosis) during the involution of liver hyperplasia. *Lab Invest.* 1985; 52: 670-675.
15. Columbano A. and Shinozuka H. Liver regeneration versus direct hyperplasia. *The FASEB Journal* 1996; 10: 1118-1128.
16. Desmet V, Roskams T, Van E. P. Ductular reaction in the liver. *Pathol Res Pract.* 1995; 191(6); 513-524.
17. Gaudio E., Onori P., Franchitto A., et al. Liver metabolic zonation and hepatic microcirculation in carbon tetrachloride-induced experimental cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* 1997; 42 (1): 167-177.
18. Glaser Sh, Heather F, DeMorrow Sh, et al. Heterogeneity of the intrahepatic biliary epithelium. *World J Gastroenterol* 2006; 12(22): 3523-3536.
19. Gouw A., van den Heuvel M., Boot M. et al. Vascular profile of the canals of Hering in normal and diseased human livers [abstract]. *Hepatology* 2001; 45(3): 393-400.
20. Groen PC de, Vroman B, Laakso K, LaRusso NF. Characterization and growth regulation of a rat intrahepatic bile duct epithelial cell line under hormonally defined, serum-free conditions. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 1998; 34(9):704-10.
21. Heather A.C., Nijjar S.S., Goyet Jean de Ville de, et al. Progenitor cells of the biliary epithelial cell lineage. *Cell & Developmental Biology* 2002; 13: 397-403.
22. Higgins G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver. *Arch. Pathol.* 1931; 12: 186-202.
23. Lambotte L., Li B., Leclercq I., et al. The compensatory hyperplasia (liver regeneration) following ligation of a portal branch is initiated before the atrophy of the deprived lobes. *J Hepatol.* 2000; 32 (6): 940-945.
24. Li Y, Wang HY, Chi Hin Cho. Effects of heparin on hepatic regeneration and function after partial hepatectomy in rats. *World J Gastroenterol* 1999; 5(4): 305-307.
25. Libbrechi L., Roskams T. Hepatic progenitor cells in human liver diseases. *Cell & Developmental Biology* 2002; 13: 389-396.
26. Marucci L, Baroni GS, Mancini R, Benedetti A, Jezequel AM, Orlandi F. Cell proliferation following extrahepatic biliary obstruction. Evaluation by immunohistochemical methods. *J Hepatol.* 1993; 17(2): 163-9.
27. Michalopoulos G.K. and DeFrances M.C. Liver regeneration. *Science* 1997; 276(60):60-66.
28. Morsiant E., Aleotti A., Ricci D. Haemodynamic and ultrastructural observations on the rat liver after two-thirds partial hepatectomy. *J. Anat.* 1998; 192: p. 507-515.
29. Oh Seh-Hoon, Hatch H. M. and Petersen B. E. Hepatic oval 'stem' cell in liver regeneration. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2002; 13: 405-409.
30. Olynyk J.K., Yeoh G.C., Ramm G.A. et al. Gadolinium chloride suppresses hepatic oval cell proliferation in rats with biliary obstruction. *American journal of Pathology* 1998; 152 (2): 347-352.
31. Onori P., Morini S., Franchitto A. et al. Hepatic microvascular features in experimental cirrhosis. A structural and morphometrical study in CCl4-treated rats. *J Hepatol.* 2000; 33: 555-565.
32. Paku S., Schnur P. Thorgeirsson N. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver. *American Journal of Pathology* 2001; 158 (4): 1313-1323.
33. Roskams T. A., Theise N. D., Balabaud C., et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules and ductular reactions in human livers. *Hepatology* 2004; 39(6): 1739-1745.
34. Saito J. M., Maher J. J. Bile duct ligation in rats induces biliary expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant. *Gastroenterology* 2000; 118: 1157-1168.
35. Shibayama Y. Factors producing bile infarction and bile duct proliferation in biliary obstruction. *J Pathol.* 1990; 160(1): 57-62.
36. Slott PA, Liu MH, Tavoloni N. Origin, pattern, and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. *Gastroenterology* 1990; 99(2): 466-77.
37. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 836-847.
38. Theise ND, Saxena R, Portmann BC, et al. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999; 30: 1425-1433.
39. Wack KE, Ross MA, Zegarra V. et al. Sinusoidal ultrastructure evaluated during the revascularization of regenerating rat liver. *Hepatology* 2001; 33: 363-378.
40. Webber EM, Bruix J, Pierce RH, Fausto N. Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat. *Hepatology* 1998; 28: 1226-1234.
41. Yoshioka K., Mori A., Taniguachi K., et al. Cell proliferation activity of proliferating bile duct after bile duct ligation in rats. *Vet pathol.* 2005; 42: 382-385.
42. Zimmerman A. Liver regeneration: the emergence of new pathway. *Med Sci Monit.* 2002; 8(3): 53-63.

SUMMARY

BILIARY HYPERTENSION AS THE CELL PROLIFERATION TRIGGER IN BILE DUCT LIGATED RATS

Azmaiparashvili¹ E., Kordzaia^{1,2} D., Dzidziguri³ D.

¹Tbilisi State University, Faculty of Medicine; ²A. Natishvili Institute of Morphology; ³Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences

The aim of the study was to investigate the relationship between biliary pressure dynamics and proliferative activity of cholangiocytes and hepatocytes in BDL setting.

30 white Wistar male rats, weighting 200-220 gr. were involved in the modelled biliary hypertension setting induced by common bile duct ligation (CBD). The pressure in CBD was measured before (I) and at 1st (II), 3rd (III), 72nd (IV), 96th (V), 120th (VI) and 144th (VII) hours after its ligation,

with following data registered respectively: 169.67±4.16 (I), 205.0±1.0 (II), 213.67±3.06 (III), 252.67±3.51 (IV), 270.67±2.52 (V), 277.33±3.21 (VI) and 285.67±2.52 (VII) mmH₂O. Pressure in portal vein was measured before (I) and at 1st (II), 6th (III), 24th (IV), 72nd (V) and 144th (VI) hours past the bile flow obstruction. The corresponding indices were: 103.67±3.51 (I), 107.33±4.16 (II), 123.33±2.08 (III), 58.00±1.73 (IV), 172.00±3.61 (V) and 190.67±4.93 (VI) mmH₂O. Liver histology was studied on paraffin embedded and H&E stained slides in every abovementioned terms of CBD ligation. Mitotic indices for proliferating cholangiocytes and hepatocytes were counted at 24th, 48th, 72nd, 96th and 144th hours after CBD ligation. The outcomes revealed that ductular reaction appears just in the first hours after CBD ligation. However the mitoses of epitheliocytes reach their peak (18.0±1.3) at 3rd day but mitoses of hepatocytes (31.5±2.1) - at 4th day after bile flow obstruction.

Consequently, the following conclusions were made: biliary and portal hypertension, induced by the first respectively, represent the proliferative triggers for biliary ductules, cholangiocytes and hepatocytes in common biliary duct occlusion setting; However, dynamics, as well as the mechanisms of this process require further comprehensive investigation, including not only reduced inter-experimental term intervals and refinement of morphological and/or molecular – biological techniques of the study, but also the development of new, different experimental models.

Key words: biliary tract pressure, biliary tract dynamics, biliary hypertension, portal hypertension, cholangiocytes, hepatocytes.

РЕЗЮМЕ

БИЛИАРНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ У БЕЛЫХ КРЫС С ЛИГИРОВАННЫМ ЖЕЛЧНЫМ ПРОТОКОМ

Азмайпарашвили¹ Э.Л., Кордзана^{1,2} Д.Дж., Дзидзигури³ Д.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент медицины;

²Институт морфологии им. Ал. Натишвили; ³Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, департамент точных и естественных наук

Моделирование билиарной гипертензии путем легирования общего желчного протока (ОЖП) проводилось на 30-и белых крысах-самцах породы Wistar весом 200-220 г.

Давление в ОЖП измерялось перед окклюзией (I), а также спустя 1 (II), 3 (III), 72 (IV), 96 (V), 120 (VI) и 144 (VII) часа после легирования протока. Были получены следующие данные: 169,67±4,16 (I), 205,0±1,0 (II), 213,67±3,06 (III), 252,67±3,51 (IV), 270,67±2,52 (V), 277,33±3,21 (VI) и 285,67±2,52 (VII) мм H₂O. Давление в воротной вене измерялось перед окклюзией ОЖП (I), а также через 1 (II), 6 (III), 24 (IV), 72 (v) и 144 (VI) часа после операции. Получены соответствующие показатели: 103,67±3,51 (I), 107,33±4,16 (II), 123,33±2,08 (III), 158,00±1,73 (IV), 172,00±3,61 (V) и 190,67±4,93 (VI) мм H₂O.

Гистологическая структура печени исследовалась на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином - на всех указанных сроках экспериментов.

Подсчет митотических индексов холангиоцитов и ге-

патоцитов проводился спустя 24, 48, 72, 96 и 144 часа после легирования ОЖП.

Результаты исследования показали, что дуктулярная реакция наблюдается уже в первые часы холестаза, тогда как наивысший показатель митотической активности для эпителиоцитов (18,0±1,3) отмечается на 3-й день, а для гепатоцитов (31,5±2,1) - на 4-й день после легирования ОЖП.

В результате данного исследования сделано следующее заключение: желчная гипертензия и сопровождающее ее повышение портального давления являются пусковым механизмом пролиферации холангиоцитов и гепатоцитов, а также самих желчных протоков в условиях окклюзии ОЖП; однако, механизмы и динамика этих процессов требуют дальнейших углубленных исследований, которые заключаются не только в сокращении интервалов между сроками экспериментов и усовершенствовании морфологических и молекулярно-биологических методов, но также в разработке новых моделей экспериментов.

JURKAT CELL AS AN APPROPRIATIVE MODEL FOR DRUG INVESTIGATION

Ratiani L., Sanikidze T., Sulakvelidze M., Bejitashvili N., Meladze K.

Tbilisi State Medical University

The Jurkat cell line was established in the late 1970s from the peripheral blood of a 14 year old boy with T cell leukemia [1]. Different derivatives of the Jurkat cell line can now be obtained from cell culture banks that have been mutated to lack certain genes. Jurkat cells are an immortalized line of T lymphocyte cells that are used to study acute T cell leukemia. The human lymphoblastoid T-cell line Jurkat is also widely established approved model for studying apoptosis mechanisms and analysing of stimulating or inhibitory effect of medications on apoptosis.

Apoptosis, in contrast to necrosis, is an active, organized form of cell death, which is characteristic of healthy tissue. In tissues apoptosis play a role opposite to mitosis. It operates as a cell quantity and quality controlling mechanism and plays essential role in maintaining organism homeostasis. Apoptosis is a mechanism for elimination of abnormal, functionally inactive cells, including those affected by abiotic factors (reactive oxygen species, anti-metabolites, UV irradiation, radiation damage, etc.). The balance of lymphocyte proliferation and death is crucial in lymphocyte homeostasis. A properly functioning immune system is dependent on programmed cell death at virtually every stage of lymphocyte development. Apoptotic program operates during positive and negative selection of T and B-lymphocytes. Apoptosis occurs in functionally active cells (T and B lymphocytes) at the last stages of infectious processes when there is no more need in antibody production in organism; apoptosis occurs in mutant cells potentially danger to an organism – in this case cytotoxic T lymphocytes (T killers) trigger apoptotic program. Hence, apoptosis performs 3 major physiologic functions: 1. regulates individual development and differentiation of an organism (ontogenesis); 2. maintains tissue homeostasis; 3. protects from pathogens.

Program of apoptotic cascade may be triggered by various stimuli: such as intracellular stimuli – metabolic disbalance or DNA damage; and extracellular stimuli – cell death receptor activation, pro-inflammatory cytokines, glucocorticoids, UV irradiation, toxins, cytotoxic drugs, growth factor deprivation, pathogens [2]. Apoptosis is implemented via caspases (cytoplasmic cysteine proteases).

Disregulation of apoptosis by various factors may induce severe diseases. The elevation of apoptosis intensity and enhanced apoptotic death of cells is implicated in neurodegenerative (Alzheimer's disease, Parkinson's disease), ischemic (stroke, myocardium infarction, postoperative reperfusion complications) and blood diseases, cirrhosis, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), gastritis

and Helicobacter pylori-induced stomach ulcer. Down-regulation of apoptosis intensity, on the other hand, may induce cancerogenesis and facilitate the development of autoimmune diseases, such as lupus erythematosus, glomerulonephritis [3], Bronchial asthma, schizophrenia, etc.

It is obvious that for the purpose of effective treatment of aforementioned diseases great importance has been attached to medications capable to effect apoptosis intensity. Multiplicity of molecules of apoptosis signaling ways and diversity of apoptosis regulatory mechanisms provide wide opportunity for the modulation of apoptosis for therapeutic purposes. Caspases, Cell death receptors, mitochondrial signaling pathways, Bcl-2-family proteins and other regulators of apoptosis may serve as potential therapeutic targets for new, effective drugs. Thus, studying of apoptotic mechanisms in various tissues and the development of methods for its regulation is of great interest.

Apoptosis-inducing signals can be divided into two main groups as follows: (a) those that lead to the formation of a death-inducing signaling complex at the cytoplasmic side of death receptors, resulting in the direct activation of a cascade of proteolytic caspases responsible for cell death; and (b) those that initially lead to the release of apoptogenic proteins from the mitochondria, *i.e.* cytochrome *c*. In certain cell types, however, even death receptor-initiated apoptotic signals may be dependent on the mitochondria to induce cell death. The Jurkat cell falls into this unique category [4].

As evidenced by numerous experimental studies apoptosis is essential component of cardiomyocyte death caused by ischemia/reperfusion [6-9]. Apoptosis has been proved to play significant role in reperfusion processes as well as in the development of various myocardium pathologies (arithmogenic right ventricular dysplasia, Wolf-Parkinson-Uaite syndrome, ventricle electrostimulation induced cardiomyopathy, heart failure, etc.). In this regard, cardioprotective effect of apoptosis blockators is of interest. Special interest has been generated by medical agents that effect the metabolic links relating to the development of ischemic state of myocardium cell into apoptosis. One of the well known modulators of the activity of various enzymes is bioflavinoide kvercetine – antioxidant inhibiting lipoxygenase and activating nitroxydesynthase, and its water soluble analogue – corvitine. Cardioprotective effect on myocardium under the conditions of energodeficiency is exerted by mildronat, which stimulates glucose oxidation in myocardium via the inhibition of fatty acid metabolism. Abovementioned medical agents considerably increase efficacy of traditional treatment of cardiovascular

diseases; though their antiapoptotic potential has not been fully studied.

Thus, it is obvious that the development of principally new directions for the prevention and treatment of ischemia-reperfusion induced myocardium damage by necrosis as well as by apoptosis is an urgent topic. It has been shown by studies that intensification of apoptosis and necrosis in the pathogenesis of various diseases is associated with mitochondrial respiratory chain disorder, free radical hyper-production and the development of oxidative stress. Therefore, investigation of medications that regulate apoptosis by effecting mitochondrial electron-transport chain and modulate the intensity of free radical oxidation, is of scientific interest. Such treatment implies immediate effect on cells and does not relate to the alterations of hemodynamics. Studying of apoptosis blockage effect of potential cardioprotectors on Jurkat cell line will further the development of this direction.

Cell apoptosis depends a lot on intracellular ion concentration [10]. A common feature of cells undergoing apoptosis, cell shrinkage, has been shown to result from a dramatic efflux of intracellular Na^+ and K^+ ions from cells [11]. A decrease in intracellular K^+ concentration has been shown to favor activation of proteases, mainly caspases, and apoptotic nucleases, which lead to cell death [12]. Na^+/K^+ -ATP-ase inhibition in cells (for example by depletion of mitochondrial ATP synthesis) promotes plasma membrane depolarization and makes a cell more sensitive to apoptotic stimuli [13]. Experiments on Jurkat cell line proved that initiation of apoptosis relates to an increase in intracellular calcium also. The latter is required for activation of apoptotic nucleases involved in chromatin degradation, and thus it is essential for DNA decay at the last stage of apoptosis. E.G. polyunsaturated fatty acids have been proved to inhibit the proliferation of Jurkat T cells via an increase in intracellular calcium levels. Thus, changes in intracellular ionic concentrations are essential for induction and progression of apoptosis. The molecular mechanisms connecting ion fluxes to the apoptotic machinery are still unknown, and these aspects remain to be investigated for different kinds of cell death. Elucidation of these mechanisms will enable us to manipulate apoptotic cell death by controlling ion fluxes; that is of great importance for the therapeutic treatment of diseases caused by insufficient apoptosis or unrestrained proliferation. It is of interest to us to study ion fluxes in Jurkat cells using σ_1 receptor ligands. σ_1 receptors abundantly expressed on T lymphocyte membranes, are much more effective inhibitors of all types of calcium channels and regulators of intracellular calcium levels compared to other receptors.

At the present time the role of apoptosis in the regulation of immune response, in the development of immunodeficient states and immunopathologies is of special interest. Jurkat

cell line derived from intensively proliferated leukemic T cells has been extensively applied to the scientific and therapeutic researches as a model of human T lymphocytes. Jurkat cells can model both healthy and inflammatory T cells that respond differently to the dysregulation of oxidative metabolism and its products (such as hydrogen peroxide H_2O_2) [14]. Studying the effect of oxidative metabolism and its products on T cells in search for the ways for its regulation is very promising for effective treatment of inflammatory/immune diseases. Apoptosis induction in T lymphocytes may serve as one of the therapeutic strategies in diseases such as host – transplant reaction, autoimmune diseases.

Jurkat cells are also useful in science for studying T cell activation conditions and T cell signaling because of their ability to produce interleukin 2. IL-2 (in the past referred as T cell growth factor (TCGF)) promotes T cell proliferation. Jurkat T cell line, stimulated by phytohemagglutinine or Con A, is capable to produce 100 and 300 times as much IL-2 as lectin-stimulated normal human peripheral blood lymphocytes. Jurkat cell derived IL-2 maintains the capability to induce proliferation of antigen-stimulated human effector cells in vitro. Therefore Jurkat cell model system is valuable reagent for the researchers interested in proliferation T clonal human lymphocytes of various antigen and effector specificity, the expression of various chemokine receptors. It should be mentioned that σ_1 receptor expressed on lymphocyte, and in particular, Jurkat T cell membrane, is involved in immunoregulatory processes. σ_1 ligands display immune suppressory and anti-inflammatory properties and capability to regulate cytokine synthesis and inhibit T cell proliferation. Several σ_1 ligands stimulate release of anti-inflammatory cytokine IL-10 from activated CD4^+ Th2 cells and simultaneously, considerably decrease secretion of pro-inflammatory cytokine $\text{TNF}\alpha$ by CD4^+ Th1 cells. None of any other immunomodulators have ever been discovered to have such dual effect. We intend to further the researches in this direction and we consider studying of σ_1 receptor ligands on Jurkat T cell model to be very promising and useful. Disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines plays crucial role in the pathogenesis of autoimmune diseases.

At the present time huge interest is focused on autoimmune mechanism of atherosclerosis, mechanisms of immune cell recruitment, differentiation and activation during atherosclerosis. It is known that infiltration of atherosclerotic plaques by activated T lymphocytes occurs at the early stage and cytokines produced by those lymphocytes become actively involved in inflammatory process [15-18]. Balance between pro- and anti-inflammatory cytokines may play crucial role in the progression of atherosclerosis. Cytokines: tumor necrosis factor - γ (TNF- γ), IL-1, IL-8, IL-12 are considered to be pro-inflammatory, hence, proatherogenic; cytokines: IL-4, IL -10 – anti- inflammatory and hence antiatherogenic [19].

Autoimmune concept of atherosclerosis pathogenesis has been followed by novel and promising strategy of atherosclerosis treatment and prevention, which consists in suppression of proatherogenic immune factors and activation of atheroprotective immune factors. Jurkat cell model is convenient for studying the effect of potentially antiatherogenic medications on cytokines and atherosclerosis-associated autoantigens, such as oxidized LDL, Heat Shock protein, cardiolipine, β -2-glycoproteine.

Modified (oxidized, glicated) lipoproteides have the most marked atherogenic properties. Oxidized LDL (oxLDL) are autoantigens which induce powerful local immune response in atherosclerotic plaque and against which atherosclerotic plaque infiltrating T cells are specifically activated. Therefore it is of vital importance to find the medications that would target oxLDL. OxLDL has been shown to be cytotoxic to cultivated T lymphocytes; and to induce apoptosis in activated lymphocytes, that has been proved on cultivated Jurkat T cell model [20]. T-lymphocyte apoptosis induction in atherosclerotic lesions might contribute to the development of an inappropriate local T cell response and promote pathology. Thus it is important to study molecular mechanisms of potentially atherogenic medications, and this can be successfully implemented on Jurkat cell line.

Increasing of number of various therapeutic medications on the world market require the development of rapid and comparatively cheap methodology for screening of these preparations, elucidation their efficacy and mechanisms of action. We propose to develop the system modeling methodology based on human lymphoblastoid T-cell line Jurkat for screening of various medical preparations, assessment of their immunomodulatory, pro- and antiapoptogenic efficacy and studying mechanism of action. It will provide convenient model system for the investigation of mitochondria – dependent apoptosis, T lymphocyte proliferation and differentiation conditions, T cell activity dependence on the alterations of oxidative metabolism, T cell antigen and effector specificity, for the modeling and investigation of cell homeostasis deregulation. We hope that human lymphoblastoid T-cell line Jurkat will provide standard methodology, that will enable us to study some aspects of molecular and biochemical mechanisms of potential correcting effect of various medical agents on cell homeostasis deregulation, to evaluate efficacy of medical preparations under standard conditions and to optimize their action. Development of methodology will provide standardization of random researches and optimization of common standard conditions for medical preparation screening, primary selection and prognosis of action mode and efficacy on Jurkat cell line system.

Acknowledgments. The present study was supported by GNSF - №GNSF/PRES08-343.

REFERENCES

1. Schneider U, Schwenk H, Bornkamm G. Characterization of EBV-genome negative “null” and “T” cell lines derived from children with acute lymphoblastic leukemia and leukemic transformed non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 1977; 19 (5): 621–6.
2. Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science* 1995; 267: 1449-1456.
3. Mysler E, Bini P, Drappa J, Ramos P, Friedman SM, Krammer PH, Elkon KB. The apoptosis-1/Fas protein in human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1994; 93(3):1029-34.
4. Song R, Zhou Z, Kim PK, Shapiro RA, Liu F, Ferran C, Choi A, Otterbein LE. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (43): 44327-44334.
5. Hannun YA. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. *Blood* 1997; 9: 1845-53.
6. Bromme HJ, Holtz J. Apoptosis in the heart: when and why? *Mol Cell Biochem.* 1996; 275: 163-164.
7. Dong Z, Saikumar P, Patel Y, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Serine protease inhibitors suppress cytochrome c-mediated-caspase-9 activation and apoptosis during hypoxia-reoxygenation. *Biochem J.* 2000; 347: 669-677.
8. Kang PM, Haunstetter A, Aoki H, Usheva A, Izumo S. Morphological and molecular characterization of adult cardiomyocyte apoptosis during hypoxia and reoxygenation. *Circ Res.* 2000; 87:118-125.
9. Malhotra R, Lin A, Vincenz C, Brosius FC. Hypoxia induces apoptosis via two independent pathways in Jurkat cells: differential regulation by glucose. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: 1596-1603.
10. Razik MA, Cidlowski JA. Molecular interplay between ion channels and the regulation of apoptosis. *Biol Res.* 2002; 35: 203-207.
11. Bortner CD, Hughes, FM Cidlowski JA. Primary role for K⁺ and Na⁺ efflux in the activation of apoptosis. *J Biol Chem.* 1997; 272: 32436-32442.
12. Cain K, Langlais C, Sun X, Brown DG, Cohn GM. Physiological concentrations of K⁺ inhibit cytochrome c-dependent formation of the apoptosome. *J Biol Chem.* 2001; 276: 41985-41990.
13. Mann CI, Bortner CD, Jewell CM, Cidlowski JA. Glucocorticoid-induced plasma membrane depolarization during thymocyte apoptosis: association with cell shrinkage and degradation of the Na⁽⁺⁾/K⁽⁺⁾-adenosine triphosphatase. *Endocrinology* 2001; 142: 5059-5068.
14. Nindl G, Peterson NR, Hughes EF, Waite LR, Johnson MT. Effect of hydrogen peroxide on proliferation, apoptosis and interleukin-2 production of Jurkat T cells. *Biomed Sci Instrum.* 2004; 40:123-8.
15. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, WΦatson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488–2496.
16. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, Hasegawa T, Misawa Y, Yamamoto K, Kano S, Shimada K. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine* 1994; 6: 87–91.
17. Kishikawa H, Shimokama T, Watanabe T. Localization of T lymphocytes and macrophages expressing IL-1, IL-2 receptor, IL-6 and TNF in human aortic intima. Role of cell-mediated immunity in human atherogenesis. *Virchows Arch.* 1993; 423: 433–442.
18. Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest.* 1991; 64: 5–15.
19. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G., Fishbein MC., Kubo N, Cheroute H., Curtiss LK., Berliner J.A., Boisvert W.A. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circulation Research.* 2002; 90: 1064.

20. Alcauffe JS., Caspar-Bauguil V., Salvayre GR., Thomsen M., Benoist H. Oxidized low density lipoproteins induce apoptosis in PHA-activated peripheral blood mononuclear cells and in the Jurkat T-cell line. *J. Lipid Res.* 1999; 40: 1200–1210.

SUMMARY

JURKAT CELL AS AN APPROPRIATIVE MODEL FOR DRUG INVESTIGATION

Ratiani L., Sanikidze T., Sulakvelidze M., Bejitchashvili N., Meladze K.

Tbilisi State Medical University

Increasing of number of various therapeutic agents or medications on the world market require the development of rapid and comparatively cheap methodology for screening of these preparations, elucidation their efficacy and mechanisms of action. In article was investigated the methodology based on modeling of human lymphoblastoid T-cell line Jurkat for the modeling and correction of cell homeostasis dysregulation, mitochondria – dependent apoptosis, T-lymphocyte proliferation and differentiation conditions, T-cell activity dependence on the alterations of oxidative metabolism, T cell antigen and effector specificity. This methodology gives rapid and comparatively cheap possibility to provide screening of various medical agents, assessment of their immunomodulatory, pro- and antiapoptogenic efficacy and studying mechanism of action of potentially cardioprotective, antiatherogenic medications increasing efficacy of traditional treatment of cardiovascular diseases.

Key words: Jurkat cell, apoptosis, T-lymphocyte, cardiovascular diseases, treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛЕТКИ JURKAT CELL - ЦЕННАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Ратиани Л.Р., Саникидзе Т.В., Сулаквелидзе М.Г., Бежиташвили Н.Д., Меладзе К.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет

Непрерывный рост числа лекарственных средств на мировом рынке ставит перед необходимостью разработки методологий, обеспечивающих быстрый и сравнительно дешевый скрининг препаратов, оценку эффективности и механизмов их действия. В статье рассматриваются различные методологии моделирования и коррекции состояний дисрегуляции клеточного метаболизма (митохондрия-зависимый апоптоз, условия пролиферации и дифференциации Т-лимфоцитов, зависимость активности Т-клеток от интенсивности окислительного метаболизма, антигенные и эффекторные особенности Т-клеток) на человеческих лимфобластоидных Т-клетках линии Jurkat. Эти методологии дают возможность быстро и с минимальными затратами произвести скрининг различных медицинских препаратов, оценить их иммуномодуляторную, про- и антиапоптогенную активность и выявить механизмы действия потенциально кардиопротекторных, антиатерогенных препаратов, усиливающих эффективность лечения традиционными методами.

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Гасанов А.Б.

Азербайджанский медицинский университет; Научный медицинский центр, Баку

Хронический панкреатит является одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. Клиницисты подчеркивают, что хронический панкреатит являясь сопутствующим заболеванием желудка и двенадцатиперстной кишки, часто требует оперативного вмешательства [3,4,7]. Согласно мнению некоторых хирургов, после проведения резекции желудка в большинстве случаев наблюдается обострение хронического панкреатита, что, в свою очередь, увеличивает число летальных исходов [6,8].

Патогенез обострения хронического панкреатита после проведения резекции желудка, в частности, состояние кровоснабжения поджелудочной железы требует более углубленного изучения.

Исходя из вышеизложенного, целью наших исследований явилось определение состояния кровоснабжения поджелудочной железы после резекции желудка.

Материал и методы. Опыты поставлены на 14-и бес-

породных собаках. В зависимости от поставленной задачи животные были подразделены на 2 группы.

Животных I группы (n=4), которые находились в интактном состоянии, декапитировали и изучали состояние кровеносных сосудов поджелудочной железы. На 10-и собаках II группы моделировали хронический панкреатит, после чего производили резекцию желудка по Бильрот I.

Все операции проводились с применением базисной анестезии (2 мл димедрола +1 мл сульфат атропина, затем 5 мл каллипсола), после чего осуществляли интубационный наркоз.

После вскрытия брюшной полости в поджелудочную железу вводили 4 мл этанола, тем самым, моделируя хронический панкреатит по методике Кау.

Спустя 1, 7 и 30 суток после резекции желудка вышеуказанными методами обезболивания выполняли релапаротомию и поджелудочную железу помещали в 10% раствор формалина.

Затем поджелудочную железу разделяли на 3 части: головка, корпус и хвостовая часть и производили забор образцов ткани для приготовления микропрепаратов. Приготовленные по методу Автандилова Г.Г. [1] микропрепараты изучали по следующим параметрам:

Количество функционирующих капилляров в 1 мм²;
Диаметры капилляров (мкм);
Общая площадь артерий средних калибров (мкм²) и их диаметры (мкм);
Общая площадь микроциркуляторного русла.

Статистическая обработка полученных данных проводилась параметрическими методами с использованием компьютерных программ статистической обработки «Excel 7», а также вычисляли средний параметр и ошибку среднего (M±m).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований вышеуказанных параметров в I группе животных приведены в таблице. Из таблицы явствует, что число функционирующих гемокапилляров зависит от исследуемой части поджелудочной железы.

Таблица. Показатели параметров поджелудочной железы в различных ее частях

Область поджелудочной железы	Число функционирующих гемокапилляров (M±m)	Диаметры функционирующих гемокапилляров, мкм, (M±m)	Общая площадь среднекалиберных артерий, мкм ² (M±m)	Диаметры среднекалиберных артерий, мкм ² (M±m)	Микроциркуляторная сеть, мм ² (M±m)
Хвостовая	699±58,70	3,97±0,47	4500±221,73	230±19,57	5192,5±131,10
Корпус	855±107,27	4,45±0,54	4300±227,30	242,5±20,56	5190±73,71
Головная	757,5±81,38	5,9±0,30	4450±210,15	250±26,24	5230±7449

У животных I группы в хвостовой части это число варьирует в пределах 584-860 (M±m=699±58,70), в корпусной части - 620-1070 (M±m=855±107,27) и в головной части - 570-930 (M±m=757,5±81,38). Иными словами, корпус поджелудочной железы наиболее богат функционирующими гемокапиллярами.

Установлено, что диаметры этих гемокапилляров также зависят от исследуемой части поджелудочной железы. В хвостовой части они варьируют в пределах 2,9-5,1 мкм (M±m=3,97±0,47 мкм), в корпусе 3,3-5,9 мкм (M±m=4,45±0,54 мкм), в головке 5,1-6,5 мкм (M±m=5,9±0,30 мкм). Полученные данные показывают, что диаметр функционирующих гемокапилляров больше в области головки поджелудочной железы.

Общая площадь среднекалиберных артерий в хвостовой части варьировала в пределах 3600-4600 мкм² (M±m=4500±221,73 мкм²), а в корпусах 3700-4800 мкм² (M±m=4300±227,30 мкм²). В головке 4000-4900 мкм² (M±m=4450±210,15 мкм²).

Диаметры этих артерий в хвостовой части варьировали в пределах 180-270 мкм (M±m=230±19,57 мкм), в корпусах 190-280 мкм (M±m=242,5±20,56 мкм) и в головке 200-300 мкм (M±m=250±26,24 мкм).

Таким образом, сеть среднекалиберных артерий наиболее развита в головке поджелудочной железы.

Наши исследования показали, что в отличие от других показателей кровоснабжения, микроциркуляторная сеть почти одинакова во всех частях поджелудочной железы: в хвостовой части зарегистрирована от 4800-5340 мм² (M±m=5192,5±131,10 мм²), в корпусах 5000-5360 мм² (M±m=5190±73,71 мм²), в головках 5020-5280 мм² (M±m=5230±7449 мм²).

После резекции желудка по методу Бильрот I, спустя день после операции отмечается уменьшение числа функционирующих гемокапилляров. По сравнению с интактным состоянием этот показатель в хвостовой части уменьшен на 10,5%, в корпусах - на 14%. Однако, в головке остается неизменным (рис. 1).

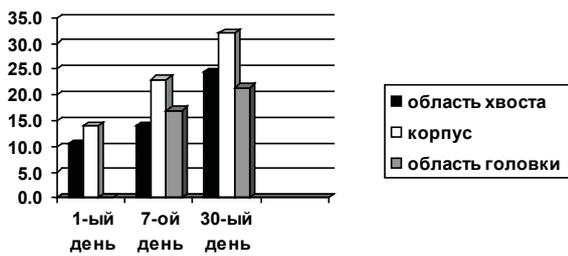


Рис. 1. Показатели уменьшения числа функционирующих капилляров различных областей поджелудочной железы в зависимости от сроков операции

Установлено, что после резекции желудка, наряду с уменьшением количества функционирующих капилляров, происходит и сужение их диаметра во всех частях на 16% по сравнению с интактным состоянием (рис. 2).

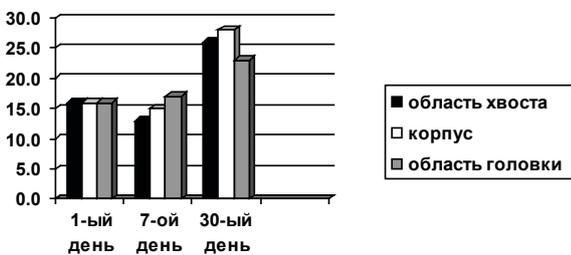


Рис. 2. Показатели сужения диаметров функционирующих капилляров различных областей поджелудочной железы в зависимости от сроков операции

Наши опыты показали, что через день после операции, в отличие от функционирующих капилляров, общая площадь среднекалиберных артерий почти сохранила интактное состояние. Однако, в головке и корпусной части отмечается уменьшение площади артерий средних калибров на 7% и 3%, соответственно (рис. 3).

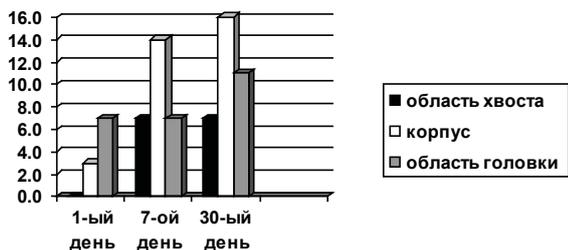


Рис. 3. Показатели общей площади среднекалиберных артерий различных областей поджелудочной железы в зависимости от сроков операции

В корпусной части поджелудочной железы диаметры среднекалиберных артерий сохранили своё интактное состояние. Однако, в хвостовой части отмечено умеренное, а в головке - выраженное сужение их диаметров. По сравнению с интактным состоянием это сужение составило, соответственно, 2% и 6% (рис. 4).

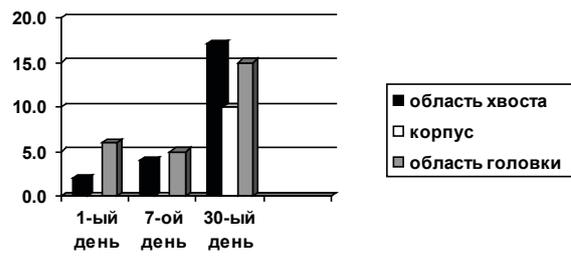


Рис. 4. Показатели диаметра среднекалиберных артерий различных областей поджелудочной железы в зависимости от сроков операции

Наши исследования показали, что после резекции желудка (на фоне хронического панкреатита) происходили соответствующие изменения и в микроциркуляторной сети разных частей поджелудочной железы. Она уменьшилась на 7% в хвостовой и корпусной частях; в головке поджелудочной железы редукция микроциркуляторной сети была умеренной, то есть уменьшилась на 1% по сравнению с интактным состоянием (рис. 5).

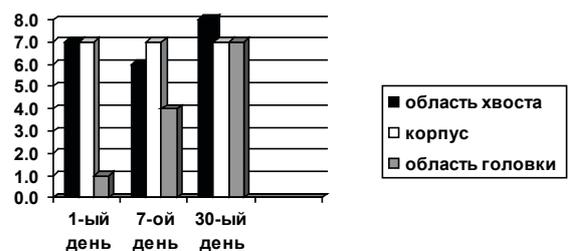


Рис. 5. Показатели микроциркуляторной сети различных областей поджелудочной железы в зависимости от сроков операции

Таким образом, проведенная резекция желудка на фоне хронического панкреатита уже через день после операции способствовала уменьшению сосудистой сети поджелудочной железы.

Наши исследования показали, что на 7-й день после операции нарушения кровообращения стали более выраженными. Так, по сравнению с интактным состоянием, число функционирующих капилляров в хвостовой части уменьшилось на 14%, корпусных – на 23% и головке – на 17% (рис. 1).

За исключением хвостовой части, в корпусе и головке происходило более выраженное сужение диаметров функционирующих капилляров поджелудочной железы, чем на первые сутки после операции. В корпусных отмечено на 15%, а в головках - на 17% сужение диаметров функционирующих капилляров по сравнению с интактным состоянием. Однако, в хвостовой части диаметры сосудов сужены на 13% (рис. 2). Следует отметить, что через день после операции в хвостовой части диаметры функционирующих капилляров сузились

на 16%. Следовательно, на 7-й день после резекции желудка в хвостовой части поджелудочной железы происходило некоторое расширение капилляров. Видимо, подобные изменения происходили рефлекторно.

Общая площадь среднекалиберных артерий подвергалась более выраженным изменениям. Уменьшение их площади на 7-ой день в хвостовой части составило 7%, в корпусе – 14% и в головке – 7% (рис. 3).

Наряду с резекцией общей площади среднекалиберных артерий также отмечено сужение их диаметров. В хвостовой части оно составило 4%, в головке – 5%. В корпусной части сужение диаметра среднекалиберных артерий не наблюдалось (рис. 4).

Более резким изменениям подвергались микроциркуляторные русла поджелудочной железы. В хвостовой части уменьшение составило 6%, в корпусе – 7% и в головке – 4% (рис. 5).

Таким образом, на 7-ые сутки после операции более выражено развивались редукции сосудистой системы поджелудочной железы.

30-й день после операции характеризуется наибольшим изменением кровоснабжения поджелудочной железы. Оно выражалось в уменьшении числа функционирующих гемокапилляров. Так, по отношению к интактному состоянию уменьшение числа функционирующих гемокапилляров в хвостовой части составило 24,5%, в корпусе – 32%, в головке – 21,5% (рис. 1).

В указанные дни, после операционного периода, наряду с уменьшением числа функционирующих гемокапилляров, происходило также сужение их диаметров.

В хвостовой части поджелудочной железы оно составило 26%, в корпусе – 28%, а в головке – 23% по отношению к интактному состоянию (рис. 2).

Через 30 суток после резекции желудка также отмечены серьёзные изменения в размерах общей площади артерий средних диаметров. По отношению к интактному состоянию она уменьшена на 7% в хвостовой части, на 16% в корпусной и на 11% в головной части поджелудочной железы (рис. 3).

Таким образом, в отличие от предыдущих дней кровеносные сосуды поджелудочной железы подвергаются большей реакции, т.е. происходит нарушение кровоснабжения поджелудочной железы. На это указывает тот факт, что сужение диаметров среднекалиберных артерий в хвостовой части составляет 17%, в корпусе – 10%, в головной части – 15% (рис. 4).

Значительным изменениям подверглась и микроцирку-

ляторная сеть по всей области поджелудочной железы. В хвостовой части редукция микроциркуляторной сети составила 8%, в корпусах и в головках – по 7% (рис. 5).

Результаты наших исследований показали, что резекция желудка по Бильрот I в условиях хронического панкреатита способствует резкой редукции кровеносной сети поджелудочной железы. В связи с чем нарушается кровоснабжение поджелудочной железы, провоцирующее развитие хронического панкреатита и, по всей вероятности, создаются условия для развития панкреанекроза. В связи с этим рекомендуем проведение соответствующей терапии, направленной на улучшение кровоснабжения поджелудочной железы в послеоперационном периоде, что, несомненно, сократит число летальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990; 45-161.
2. Аверкиев В.Л., Тарасенко В.С., Латышева Т.В. Изменения некоторых иммунологических показателей при панкреонекрозе и их коррекция. Хирургия 2003; 5: 31-34.
3. Благовестников Д.А., Хватов В.Б., Упырев А.В. и др. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений. Хирургия 2004; 5: 68-75.
4. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях. Хирургия 2007; 7: 7-11.
5. Ермолов А.С., Иванов П.А., Беляев А.А. Роль малоинвазивных вмешательств при лечении острого панкреатита. Материалы городского семинара: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского 2003; 5-9.
6. Кокуева О.В., Цимбалюк Ю.М., Новоселя Н.В. Особенности ультразвуковой картины при хроническом панкреатите в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Клини. Мед. 2001; 7: 57-60.
7. Benson M.D., Qandhi M.R. Ultrasound of the hepatobiliary-pancreatic system. World. J. Surg. 2000; 24: 166-170.
8. Gecelter G., Fahoum B., Gardezi S., Shein M. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis: An indication for a decompressing laparotomy. Dig. Surg. 2002; 19: 4002-4005.

SUMMARY

CHANGE BLOOD SUPPLY OF A PANCREAS AFTER A RESECTION OF A STOMACH IN CONDITIONS OF A CHRONIC PANCREATITIS

Hasanov A.

Azerbaijan Medical University; The Scientific Medical Center of Baku, Azerbaijan

The aim of this study was to determine the role of stomach resection in the pathogenesis of a chronic pancreatitis. Ex-

periments were carried on 14 outbred dogs. The animals were categorized into two groups according to problem put by. The first group was composed of (n=4) animals in intact state, and pancreas blood vessels were studied. The second group was composed of (n=10) animals. An experimental animal model of chronic pancreatitis was produced and the resection of stomach was performed. The investigation showed that after the surgical treatment there was a signifi-

cant reductions in arterial diameter and in microcirculation channels. It was concluded, that stomach resection may be the cause of pancreatic ischemia and necrosis. Adequate treatment to improve blood supply in the pancreatic blood vessels after surgery is recommended.

Key words: stomach resection and chronic pancreatitis, and pancreatic blood vessels.

РЕЗЮМЕ

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Гасанов А.Б.

Азербайджанский медицинский университет; Научный медицинский центр, Баку

Целью исследования явилось определение состояния кровоснабжения поджелудочной железы после резекции желудка. Опыты проводились на 14-и беспородных собаках. В зависимости от поставленной задачи животные были подразделены на 2 группы. Первую группу составили 4 собаки в интактном состоянии, на которых изучали состояние кровеносных сосудов поджелудочной железы. Вторую группу составили 10 собак. В этой группе моделировали хронический панкреатит, после чего производили резекцию желудка.

Результаты исследований показали, что резекция желудка по Бильрот I в условиях хронического панкреатита способствует резкой редукции кровеносной сети поджелудочной железы. В связи с этим нарушается ее кровоснабжение, провоцирующее развитие хронического панкреатита и создаются условия для развития панкреанекроза. Исходя из результатов исследования рекомендуем проведение соответствующей терапии, направленной на улучшение кровоснабжения поджелудочной железы в послеоперационном периоде, что, несомненно, сократит число летальных исходов.

* * *