

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 4 (169) Апрель 2009

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 4 (169) 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 реферируются 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**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,  
Лео Бокерия, Отар Герзмава, 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](http://www.geomednews.org)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Otar Gerzmava, 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, 4<sup>th</sup> 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](http://www.geomednews.org)  
[www.viniti.ru](http://www.viniti.ru)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректурa авторам не 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:

<b>Григолия Н.Г., Гачечиладзе М.Г., Чичуа Л.Г., Чхеидзе Г.Р., Болоташвили Ш.Н.</b> СИНДРОМ ЛИНЧА.....	7
<b>Гатенадзе Ц.З., Софрани М.Ф., Джинчарадзе М.И., Шотадзе Дж.Т., Чахоян О.П.</b> ВЛИЯНИЕ ЭКЗО- И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ И ПРОГНОЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	10
<b>Киладзе М.А., Чхетгия Н.Ш., Васадзе Г.К., Миндадзе К.А.</b> СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО УШИВАНИЯ ПРОНИКАЮЩЕЙ РАНЫ СЕРДЦА .....	15
<b>Насиров М.Я., Абдиева Г.Х.</b> ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ НА ФОНЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ .....	18
<b>Тер-Аветикян З.А., Мкртчян М.Э., Агаханян Н.В., Амирян Э.Г.</b> ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИГРАНИЧНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ РАНеным В ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ КОНФЛИКТАХ.....	20
<b>Агаханян Н.В., Тер-Аветикян З.А., Мкртчян М.Э., Амирян Э.Г.</b> ЛЕЧЕНИЕ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ.....	23
<b>Zibzibadze M., Bochorishvili I., Ramishvili L., Managadze L. Kotrikadze N.</b> INVESTIGATION OF PRO- AND ANTIOXIDATIVE SYSTEMS' CHANGES IN BLOOD OF PATIENTS WITH PROSTATE TUMOURS .....	26
<b>Ивериели М.В., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.В.</b> ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ К ТАРОМЕНТИНУ ПРИ АГРЕССИВНЫХ ФОРМАХ ПАРОДОНТИТА .....	29
<b>Гогешашвили Н.Н., Джаши Л.М., Датунашвили И.В., Инцкирвели Н.А., Кипарондзе Л.И.</b> ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА ФЕНОВИНА И ИММУНОМОДУЛЯТОРА УНА ДЕ ГАТО НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ.....	32
<b>Simonia G., Andronikashvili I., Basishvili N.</b> SALT-SENSITIVITY IN NORMOTENSIVE ELDERLY .....	36
<b>Sutidze M., Kajrishvili M., Tsimakuridze M., Khachapuridze N., Sulakvelidze M.</b> FACTORS ASSOCIATED WITH INCREASED SERUM LEVELS OF SPECIFIC MARKERS OF MYOCARDIAL INJURY - CARDIAC TROPONINS T AND I IN CHRONIC HAEMODIALYSIS PATIENTS.....	39
<b>Аскеров М.М.</b> ГИПОТЕНЗИВНЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИНДАПАМИДА И ПЕРИНДОПРИЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....	44
<b>Gelbakhiani G., Ebralidze K., Zedania Z., Tugushi M.</b> OSMOLAR GAP IN THE CLINICAL PRACTICE AND THE WAY OF DECREASE THE QUANTATIVE DATA OF OSMOLAR GAP BY USING FUNDAMENTALLY NEW METHOD MEASURING OF OSMOLALITY.....	48

<b>Гаджиева Н.Н.</b> ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ .....	52
<b>Манджавидзе Н.Ш., Зедгинидзе А.Г., Гагошидзе М.В., Гвимрадзе Х.А., Антелава М.О.</b> НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ МЫШЬЯКОМ .....	56
<b>Gogichadze M., Mgaloblishvili-Nemsadze M., Oniani N., Emukhvarv N., Basishvili T.</b> OPIOID SYSTEM OF THE BRAIN AND ETHANOL.....	60
<b>Doreulee N., Alania M., Chikovani M., Chkhartishvili B., Skhirtladze C.</b> OREXIN-A INDUCES LONG-TERM DEPRESSION OF NMDA RESPONSES IN CA-1 FIELD OF HIPPOCAMPAL SLICES.....	65
<b>Карапетян М.С., Самхарадзе Т.Н., Дачанидзе Н.Т., Менабде К.О., Кошоридзе Н.И.</b> ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В КАРДИОМИОЦИТАХ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА .....	71
<b>Нанобашвили З.И., Хизанишвили Н.А., Биланишвили И.Г.</b> ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ ЯДРА СОЛИТАРНОГО ТРАКТА НА АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ РЕТИКУЛЯРНОГО ЯДРА ТАЛАМУСА И МЕЗЭНЦЕФАЛИЧЕСКОЙ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....	74
<b>Кязымов Х.М., Бунятов М.О., Мамедов З.М., Алиев Р.А.</b> ОПРЕДЕЛЕНИЕ УДЕЛЬНОГО ВЕСА ПИГМЕНТИРОВАННЫХ, СЕДЫХ, ТОНИХ И ТОЛСТЫХ ВОЛОС, ВЗЯТЫХ С ГОЛОВЫ ОДНОГО ЧЕЛОВЕКА .....	78
<b>Nachkebia N., Mchedlidze O., Chkhartishvili E., Dzadzamia Sh., Oniani T.</b> EFFECTS OF TRINEXYPHENYDIL, THE STRUCTURAL ANALOG OF PHENCYCLIDINE, ON NEOCORTICAL AND HIPPOCAMPAL ELECTRICAL ACTIVITY IN SLEEP-WAKING CYCLE .....	81
<b>Tevzadze N., Gujabidze N., Giorgadze S., Rukhadze R.</b> THE AGE RELATED CHANGES OF NITRIC OXIDE AND APOPTOSIS IN EXPERIMENT .....	87
<b>Мгалоблишвили И.Г., Шенгелия Р.М., Чхиквадзе Т.Ф., Мгалоблишвили Г.И.</b> ПЕРВЫЙ СТАЦИОНАР ЕВРОПЕЙСКОГО ТИПА В ГРУЗИИ И ЕГО ХИРУРГИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ .....	90
<b>Gagnidze R., Khelaia N., Margalitatdze N., Batsatsashvili K., Churadze M.</b> BOTANICAL-GEOGRAPHIC ASPECTS OF MEDICAL PLANTS OF MEDEA'S GARDEN .....	94
<b>Адеишвили-Андгуладзе Л.В., Махарадзе Р.В., Курцикидзе М.Ш., Абуладзе Н.Б., Габуния К.У.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЪЮГАЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРОПОФОЛА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ.....	98
<b>Nadashvili L.</b> GRAPHICAL METHODS OF PSYCHOMETRICAL INDICATORS IN GEORGIAN WOMEN (20-40 YEARS OLD) OF NORMAL PHYSICAL DEVELOPMENT ACCORDING TO TEMPERAMENT AND FORMS OF CHARACTER .....	101
<b>Нанобашвили З.И., Чачуа Т.Р., Букия Н.Г., Буцхрикидзе М.П., Мачавариани Л.И.</b> О МЕХАНИЗМАХ АНТИКОНВУЛЬСИВНОГО ВЛИЯНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ У КРЫС .....	103

## СИНДРОМ ЛИНЧА

Григолия Н.Г., Гаччиладзе М.Г., Чичуа Л.Г., Чхеидзе Г.Р., Болоташвили Ш.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии*

Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак) составляет около 10% всех случаев рака толстой кишки (РТК). Указанная патология нередко сопровождается развитием опухолей других локализаций. Эта форма рака далеко не всегда распознается ввиду отсутствия отчетливых клинических маркеров. История синдрома Линча начинается с 1895 г., когда патологоанатом Мичиганского университета А. Warthin [цит. по 3] описал родословную одной семьи, в которой родственники четырех поколений страдали раком толстой кишки, желудка, тела матки, яичников и молочной железы. Спустя 40 лет, благодаря развитию молекулярных технологий, в этой семье была идентифицирована герминальная мутация гена MSH<sub>2</sub>, что подтвердило наследственную этиологию синдрома.

Различают синдром Линча I и II типов. Синдром Линча I типа характеризуется следующими признаками: 1) аутосомно-доминантный тип наследования; 2) возникает в раннем возрасте; 3) локализация опухоли толстой кишки преимущественно правосторонняя; 4) первично-множественные синхронные опухоли.

Синдром Линча II типа характеризуется такими же признаками, однако с одновременным или последовательным развитием рака матки, яичников, желудка, мочевого пузыря; встречается преимущественно среди женщин.

Риск развития рака толстой кишки при этом синдроме составляет 70-90%, рака тела матки – 50%, яичников – 10%. Высок и риск развития рака желудка, молочной железы, тонкой кишки, почек, мочеточников и мочевого пузыря, в более редких случаях - аденомы и карциномы сальных желез, множественных кератоакантом и опухоли брюшной полости [цит. по 4].

При установлении генетического диагноза синдрома Линча пользуются Амстердамскими критериями, предложенными в 1991 г. международной исследовательской группой по изучению наследственного неполипозного колоректального рака: наличие в семейном анамнезе не менее 3-х родственников (I степени родства в двух поколениях), страдающих РТК; заболевание РТК в последних двух поколениях; непереносимое условие – молодой (до 50-и лет) возраст развития болезни у одного из родственников.

Сочетание злокачественных новообразований в женской репродуктивной системе и желудочно-кишечном тракте в семейном анамнезе также подтверждает возможность развития данной патологии (Амстердамские критерии II).

Синдром Линча возникает в случае герминальных мутаций в одном из генов, ответственных за репарацию MLH<sub>1</sub>, MSH<sub>2</sub>, PMS<sub>1</sub>, PMS<sub>2</sub>, MSH<sub>6</sub>. В 90% случаев мутация проявляется в генах MSH<sub>2</sub> ML<sub>1</sub> [2].

Согласно данным Л.Л. Капуллера [цит. по 4] в 92,4% случаях морфологических форм опухоли встречается аденокарцинома, остальные формы рака (перстевидно-клеточный, плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный, недифференцированный, неклассифицированный) обнаруживаются в 7,6% случаев.

Клинически синдром Линча проявляется: 1) в нарушении эвакуаторной функции толстой кишки; 2) в кровотечении; 3) в тенезмах (при локализации опухоли в сигмовидной и прямой кишках); 4) болями в животе; 5) в анемии; 6) в потере массы тела [1,3,5-9].

Для раннего выявления болезни в состав программы скрининга входят: колоноскопия, а для женщин дополнительные исследования, направленные на раннее выявление рака матки и яичников; гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование малого таза трансабдоминальными и трансректальными методами, определение сывороточного уровня маркеров СА-125, СА-50, СА-19-9, при необходимости биопсия эндометрия [2].

Лечение включает: радикальную хирургическую операцию+химиотерапию с использованием ингибиторов циклооксигеназы 2 COx2 [цит. по 4].

Показатели 5-летней выживаемости при этом синдроме, в основном, зависят от стадии, при которой проведено хирургическое вмешательство. При стадии А показатели 5-летней выживаемости составляют 80-70%, при стадии В – 64-70%, C<sub>1</sub> – 35%, C<sub>2</sub> – 15%, Д – 0-30%. [5].

За последние 5 лет в нашей клинике в 2007 г. зафиксирован единственный случай синдрома Линча. Больная

65-и лет (ист. болезни № 64/65), поступила в клинику с диагнозом острой кишечной непроходимости.

При поступлении в клинику состояние больной было средней тяжести, жаловалась на боли в брюшной полости, рвоту и непроходимость кишечника. Заболевание началось 3 месяца назад; за 4 дня до поступления в клинику заболевание обострилось, интенсивность болей в брюшной полости усилилась, а 21.11.2007 г., наряду с сильной болью, у больной появилась рвота и полное отсутствие дефекации.

По поводу вышеуказанных симптомов больную госпитализировали в клинику.

Необходимо отметить, что у больной в наружном латеральном квадрате правой молочной железы отмечалось плотное опухолевидное образование размером 1,5x2 см, по причине чего она обратилась к маммологу за месяц до поступления в клинику; на основании маммографического и биопсийного исследований ей был поставлен диагноз рака молочной железы.

Сердечно-сосудистая система: Р-100, ТА-120/80, Сог-тоны притуплены, перкуторно размеры сердца увеличены.

Дыхательная система: грудная клетка - нормальной формы, в наружном латеральном квадранте правой молочной железы отмечалось опухолевидное образование размером 1,5x2 см, которое сращено с кожей и малоподвижно. Сосок визуально не изменен, при изменении позиции теряется, вдавливается вовнутрь. Частота дыхания - Р-18, перкуторно и аскультативно патология не отмечается.

Пищеварительная система: язык сухой, живот резко вздут, диффузно болезнен при пальпации. Пальпация органов брюшной полости невозможна ввиду резкого вздутия живота. Дефекация отсутствует.

Мочевыделительная система без патологических изменений.

Анализ крови: Нб - 132, 0 г/л, Ег -  $4,2 \times 10^{12}$ , I - 0,93, L -  $8,2 \times 10^9$ , палочкоядерный - 25, сегментоядерный - 56, тромбоциты - 40% на 168000, лимфоциты - 5, СОЭ - 5, коагулограмма - N, сахар в крови - 02 мл/л.

Было проведено компьютерно-томографическое обследование, с помощью которого был установлен диагноз опухоли в терминальном отделе подвздошной кишки (на границе с *сесит*-ом и *илеит*-ом) и выявлены метастазы в печени; в паренхиме как правой, так и левой доли отмечались множественные гиподенсивные новообразования размером 4-6 мм, а в паренхиме VI и VII сегментов правой доли имелись 3 новообразования неоднородной структуры размером 15-30 мм.

Таким образом, на основании клинических, лабораторных и компьютерно-томографических данных, больной был поставлен диагноз острой непроходимости кишечника и было решено проведение оперативного лечения.

Под общим наркозом проведена срединная лапаротомия. В брюшной полости оказалось до 2 л трансудата без цвета и запаха, который был удален с помощью электрического насоса. Ревизией брюшной полости было установлено, что в терминальном отделе подвздошной кишки (на границе с *сесит*-ом) отмечалось опухолевидное образование, которое циркулярно сужало просвет кишки, что вызывало непроходимость. Ретроградным методом тонкую кишку освободили от содержимого, после чего стало возможным проведение детальной ревизии. Выяснилось, что в средней трети прямой кишки также локализована ещё одна опухоль, которая *Per gestum* дигитальным обследованием не обнаруживалась.

Была проведена правосторонняя гемиколектомия, дистальный отдел ободочной кишки был закрыт наглухо. В правой мезогастральной области передней стенки живота была вынесена илеостома. В правом латеральном канале был поставлен 1 дренаж, который был вынесен в правую паховую яму. Рана зашита послойно.

Препарат: терминальный отдел подвздошной кишки, восходящая ободочная кишка, проксимальная треть продольной ободочной кишки, а также 3 лимфатических узла. Макроскопически: опухолевидное образование в слепой кишке, кратер размером 4x5 см, опухолевидный инфильтрат распространялся на подвздошную и слепую кишки и резко сужал их просвет. Следует отметить, что в просвете кишечника имелись остатки контрастного вещества (3,5 месяцев назад было проведено рентгенологическое обследование). Опухолевидный процесс распространялся на всю стенку кишки и вызывал ее деформацию.

Патоморфологическим исследованием препарата установлено: муцинозная аденокарцинома (высокой и средней дифференциации) и реактивная гиперплазия лимфатических узлов без MTS.

Постоперационный период проходил без осложнений. 09.01.08 больной провели колоноскопическое обследование, выявившее опухоль в средней ампулярной части прямой кишки, на расстоянии 10-12 см от ануса, которая занимала весь просвет кишки. Проведена биопсия. Иммуно-гистохимическим исследованием биоптата установлена аденокарцинома средней дифференциации.

Таким образом, как видно из вышеописанного случая, у больной отмечалось наличие 3-х опухолевидных про-

цессов: в молочной железе, в слепой и прямой кишке, в частности, имел место синдром Линча II типа.

В настоящее время больная проходит курс химиотерапии, ведет обычный образ жизни, продолжает педагогическую деятельность в музыкальной области.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь Г.В., Яковцев Ю.И., Башеев В.Х., Ввездин В.П. Хирургическое лечение рака толстой кишки, осложненного кишечной непроходимостью. Хирургия 1990; 7: 94-97.
2. Гакавцева Р.Ф., Белев Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки. Новое в терапии колоректального рака. Сб-М.: 2001; 10-16.
3. Колесник Е.А. Рак толстой кишки, факторы риска, вопросы скрининга. Здоров'я України 2007; 20(1): 24-26.
4. Любченко Л.Н. Наследственный неполипозный рак толстой кишки. Практическая онкология 2006; 6 (2): 168.
5. Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки. Практическая онкология 2000; 1: 3-9.
6. Подловченко Т.Г., Пахомова Г.В. Рак левой половины ободочной кишки. В сб.: Проблемы колопроктологии. М.: 2002; вып. 18: 396-399.
7. Сидоренко Ю.С., Грушко С.А., Назаренко В.П., Токарский А.А. К вопросу о тактике лечения больных с осложненными формами рака толстой кишки на современном этапе. В сб.: Проблемы колопроктологии. М.: 2002; вып. 18: 396-399.
8. Cai SJ, Xu J, Cai G. et al. Clinical Characteristics and diagnosis of patients with hereditary nonpolypoid colorectal cancer. World gastroenterol. 2003; 9: 284-287.
9. Aktancollan K, Mecklin J. et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polypoid colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction. Int. J. Cancer. 2000; 89: 44-50.

## SUMMARY

### LYNCH SYNDROME (case report)

**Grigolia N., Gachechiladze M., Chichua L., Chxaidze G., Bolotashvili Sh.**

*Tbilisi State Medical University Department of Surgery*

The authors have analyzed the etiology, pathogenesis, treatment of Lynch Syndrome and described a case history of a 65-year-old woman with right breast cancer who was admitted into a hospital with intestines impassability and operation was performed. During the operation tumour, which caused the acute intestine impassability was identified. Apart from this, after the inner organ examination metastasis on stomach and tumour in upper and middle rectum were found. Histology and colonoscopy revealed the rectum adenocarcinoma

(morphologic code № 8140/3) with mild differentiation. Examination revealed adenocarcinoma with high and middle area differentiation (morphologic code № 8480/3). Post-operational period was satisfactory. On the 10-th day the stitches were removed, chemical therapy was carried out according to the scheme set. Patient was examined after a year and two months. General health was satisfactory; she conducts an active life.

**Key words:** rectum adenocarcinoma, Lynch Syndrome, intestine impassability.

## РЕЗЮМЕ

### СИНДРОМ ЛИНЧА (случай из практики)

**Григолия Н.Г., Гачечиладзе М.Г., Чичуа Л.Г., Чхейдзе Г.Р., Болоташвили Ш.Н.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии*

Авторами проанализированы современные подходы к этиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению синдрома Линча. Вместе с тем, приведено описание одного случая, который касался 65-летней женщины, поступившей в клинику 27.10.2007 г. с диагнозом острой кишечной непроходимости. На основании диагноза была проведена срочная операция. Во время операции было установлено наличие циркулярной опухоли на границе между сесум-ом и илеум-ом, что вызывало острую непроходимость кишечника.

Ревизией брюшной полости было установлено наличие множественных метастазов в печени и опухоли в средней трети прямой кишки. На основании колоноскопического и биопсионного исследований диагностирована аденокарцинома прямой кишки (средней дифференциации, морфологический код № 8140/3).

Проведена правосторонняя гемиколэктомия с вынесением илеостомы. Патоморфологическим исследованием препарата была установлена аденокарцинома высокой и средней дифференциации (морфол. код № 4880/3).

Постоперационный период проходил удовлетворительно, на 10-ый день были сняты швы, согласно схеме была проведена химиотерапия. Через год после операции больная прошла обследование. Общее состояние больной средней тяжести, она ведет активный образ жизни.

## ВЛИЯНИЕ ЭКЗО- И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ И ПРОГНОЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Гатенадзе Ц.З., Софрани М.Ф., Джинчарадзе М.И., Шотадзе Дж.Т., Чахоян О.П.

Онкологический центр Аджарии, Батуми, Грузия; НИИ онкологии Кишинев, Молдавия

Рак шейки матки (РШМ), несмотря на успехи в его ранней диагностике и лечении, продолжает входить в число часто встречающихся злокачественных опухолей. Большинство исследователей придерживаются мнения о ведущей роли экзогенных факторов в этиопатогенезе РШМ (инфицированность вирусом папилломы человека), промискуитет женщины и ее сексуального партнера, наличие фоновых процессов шейки матки, курение [1-3,6-8,10-13]. Сторонники экзогенной теории РШМ связывают этот факт с приемом оральных контрацептивов сексуально активными женщинами и риск возникновения РШМ у них относят к особенностям промискуитета [1,4,5,9]. Однако, статистических доказательств в публикациях не имеется.

Целью исследования явилась клиническая оценка факторов, влияющих на развитие рака шейки матки.

Для достижения цели нами поставлены следующие задачи: изучить 1) особенности течения РШМ в зависимости от расположения первичной опухоли в экто- или эндоцервиксе; 2) влияние возраста и экзогенных факторов на развитие и прогноз РШМ.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужили ретроспективные данные о 505-и больных первичным РШМ, получавших хирургическое и комбинированное лечение в онкоцентре Аджарии (1970-2005 гг.) с обязательным наблюдением после выписки. 99 (19,6%) больных входили в возрастную группу до 35-и лет, 191 (37,8%) - от 36 до 48 лет и 215 (42,6%) - старше 48-и лет. Возрастная граница в 48 лет соответствовала среднему возрасту наступления менопаузы в изучаемой группе. В 199-и (39,4%) случаях опухоль исходила из цервикального канала, в 278-и (55,1%) очаг поражения находился на влагалищной части шейки матки, причем в 155-и (30,7%) на-

блюдениях была поражена вся поверхность экзоцервикса. В 28-и (5,6%) случаях сведения о локализации опухоли отсутствовали. I-я стадия была выявлена в 309-и (61,2%) случаях, при этом 94 (18,6%) приходились на микроинвазивный РШМ. Среди больных раком цервикального канала I стадия была констатирована в 144-х (71%) случаях, и в 165-и (54,7%) при расположении первичной опухоли на поверхности шейки матки. II стадия была выявлена у 108-и (21%) больных. При этом среди больных раком цервикального канала II стадия определена у 26-и (12,7%), а при поражении опухолью экзоцервикса - у 82-х (27,2%). III стадия диагностирована у 88-и (17,4%). Среди случаев опухоли эндоцервикса она составила 29 случаев, а при расположении опухолевого очага в экзоцервиксе - 59 (14,3% и 19,5%, соответственно).

При определении влияния изучаемых факторов на прогноз у больных РШМ использовалась оценка 5-летней общей и безрецидивной выживаемости по методам Kaplan-Meier, временной регрессии Кокса, а также актуаральным методом (life-table); проводился расчет показателей относительного риска по методу «случай-контроль». Для определения достоверности различий признаков в рассматриваемых группах использовались критерии  $\chi^2$  или Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Влияние стадии заболевания. Стадирование по системе pTNM, т.е. на основании полного клинического обследования, интраоперационной ревизии и гистологического исследования послеоперационных препаратов сводит к минимуму ошибку в определении стадии заболевания. Данные о влиянии стадии на прогноз больных РШМ, в зависимости от локализации опухоли в экто- или эндоцервиксе, приводятся в таблице 1. Очевидно, что на ранних стадиях прогноз при опухолях эндоцервикальной локализации несколько хуже, чем при расположении опухоли в области экзоцервикса.

Таблица 1. Влияние стадии заболевания на 5-летнюю выживаемость больных РШМ в зависимости от локализации опухоли

Локализация	5-летняя выживаемость (%)				5-летняя безрецидивная выживаемость (%)			
	Стадия				Стадия			
	Все	I	II	III	Все	I	II	III
Все локализации	86,2	93,3	85,7	57,6	82,5	90,5	85,9	47,2
экзоцервикс	85,2	94,7	85,9	53,1	82,4	92,7	86,2	45,3
эндоцервикс	87,1	91,7	80,3	65,1	82,1	86,6	80,4	50

**Влияние возраста.** Распределение больных по стадиям заболевания имеет возрастные особенности. Как видно

из таблицы 2, у больных молодого возраста (до 35-и лет) значительно снижен процент выявления РШМ

I стадии по сравнению со старшими возрастными группами. При этом у больных пре-, пери- и постменопаузального возраста (возрастная группа старше 48-и

лет) большинство выявленных случаев заболевания относится к I стадии (66,5%), а количество больных III стадией минимально (12,6%).

Таблица 2. Распределение больных РШМ по стадиям и возрасту

Возрастная группа	Всего	Стадия		
		I	II	III
до 35 лет	99 (19,6%)	49 (49,5%)	30 (30,3%)	20 (20,2%)
36-48 лет	191 (37,8%)	117 (61,3%)	33 (30,3%)	41 (21,5%)
старше 48-и лет	215 (42,6%)	143 (66,5%)	45 (20,9%)	27 (12,6%)

Как видно из рис. 1, у молодых женщин преобладает поражение влагалищной части шейки матки (83,8%), тогда как в старшей возрастной группе чаще встречаются опухоли в цервикальном канале (60,9%).



Рис. 1. Соотношение расположения опухоли в возрастных группах

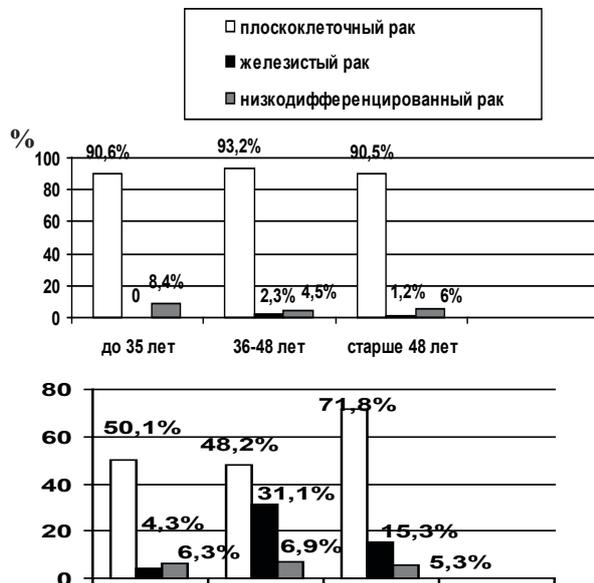


Рис. 2. Распределение гистологических типов РШМ в зависимости от возраста и расположения первичного опухолевого очага

Плоскоклеточный рак составляет до 80% случаев вне зависимости от возраста. Отмечается некоторое увеличение низкодифференцированного РШМ у молодых (8,1%) по сравнению со старшими (5,2% и 5,6%), соответственно, ( $p < 0,01$ ). При поражении цервикального

канала в возрасте до 35-и лет примерно 50% приходится на аденокарциному, а у женщин старше 48-и лет при поражении цервикального канала ведущая роль принадлежит плоскоклеточному раку (71,8%), а на железистые и аденосквамозные опухоли приходится 15,3% (рис. 2).

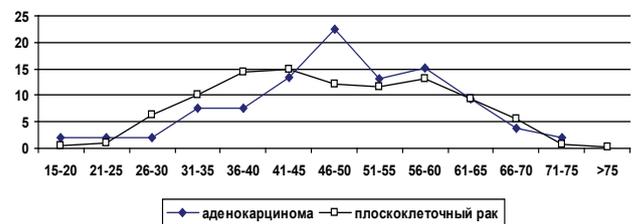


Рис. 3. Распределение больных плоскоклеточным и железистым РШМ в зависимости от возраста

Средний возраст больных аденокарциномой составил  $48,5 \pm 1,8$  лет, а плоскоклеточным раком –  $46,3 \pm 0,6$  лет. Как видно из рис. 3, возрастное распределение больных железистым раком составляет максимум между 45-ью и 50-ью годами. Кривая распределения плоскоклеточных форм такого пика не образует. Однако, при разделении с точки зрения локализации (экто- или эндоцервикс) обнаруживается его возрастная неоднородность. Средний возраст больных плоскоклеточным раком экзоцервикса составил  $42,8 \pm 1,33$ , а для больных плоскоклеточным раком цервикального канала -  $53,3 \pm 1,59$  лет (рис. 4).

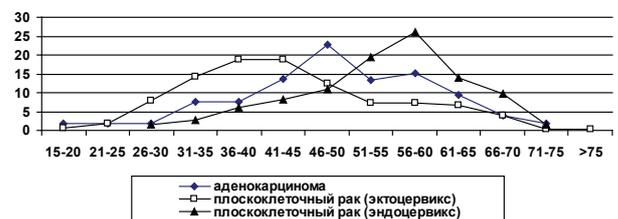


Рис. 4. Распределение больных плоскоклеточным и железистым РШМ в зависимости от возраста и локализации опухоли

Можно предположить, что аденокарцинома ассоциируется с пременопаузальным возрастом, тогда как плоскоклеточные формы РШМ разделяются на 2 группы, связанные с репродуктивным возрастом и с постменопаузой. В литературе неоднозначно оценивается значение возраста, как прогностического фактора в лечении больных РШМ.

В таблице 3 приводится сравнение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии

РШМ среди женщин репродуктивного, а также пре- и постменопаузального возраста.

Таблица 3. 5-летняя выживаемость в зависимости от стадии и возраста

Возраст	5-летняя выживаемость (%)				5-летняя безрецидивная выживаемость (%)			
	Стадия				Стадия			
	Все	I	II	III	Все	I	II	III
до 45-и лет	84,2	92,5	86,1	54,8	80,3	92,0	85,6	40,1
старше 45-и лет	87,7	92,9	82,4	63,0	84,2	89,7	80,0	57,3

Некоторое превышение выживаемости у молодых на ранних стадиях заболевания по сравнению со старшей возрастной группой не является статистически достоверным. Однако, подобная тенденция вполне объяснима, учитывая радикальность оперативного лечения при I и II стадиях и значительно меньшее количество сопутствующих заболеваний в этой группе, что обуславливает более благоприятное течение послеоперационного периода. При этом отмечается достоверное снижение общей и безрецидивной выживаемости у женщин репродуктивного возраста по

сравнению со старшей группой при III стадии, что указывает на более агрессивное течение процесса у молодых женщин.

*Влияние факторов, характеризующих особенности репродуктивной функции.* Среди таких факторов рассматривались: среднее количество родов и абортот, среднее отношение количества беременностей к продолжительности половой жизни. Последний критерий дает представление об интенсивности репродуктивной функции (таблица 4).

Таблица 4. Сопоставление факторов, характеризующих репродуктивную функцию, локализацию РШМ и гистологический тип опухоли

	Кол-во больных	Среднее кол-во родов	Среднее кол-во абортот	Среднее отношение количества беременностей к продолжительности половой жизни
Всего	505	1,8±0,05	3,5±0,19	0,28±0,01
эндоцервикс	203	1,84±0,09	3,4±0,35	0,23±0,02
эктоцервикс	302	1,7±0,07	3,51±0,22	0,32±0,02
аденокарцинома	49	1,43±0,18	2,4±0,46	0,18±0,03
плоскоклет. рак цервикального канала	154	1,83±0,05	3,4±0,38	0,23±0,02

Как видно из таблицы 4, наблюдается статистически достоверное снижение показателей фертильности (среднего количества родов и абортот) для аденокарциномы по сравнению с другими опухолями. При этом средние показатели для эндоцервикальной локализации, находящиеся на уровне и даже несколько превышающие значения для опухолей эктоцервикса, имеют высокие значения за счет плоскоклеточного

рака цервикального канала. При этом интенсивность репродуктивной функции значительно выше у больных с локализацией опухоли в эктоцервиксе.

Наиболее высокая репродуктивная функция наблюдается у молодых больных РШМ, причем значение этого показателя снижается более чем в 2 раза для больных 49-и лет и старше (таблица 5).

Таблица 5. Сопоставление факторов, характеризующих особенности репродуктивной функции, и возраста больных

Возраст (лет)	Кол-во больных	Среднее кол-во родов	Среднее кол-во абортот	Ср. отношение кол-ва беременностей к продолжительности половой жизни
до 35-и	99	1,44±0,08	2,37±0,29	0,41±0,03
36-48	191	1,8±0,08	4,48±0,37	0,3±0,02
> 48-и	214	1,97±0,09	3,05±0,26	0,2±0,02

*Влияние сопутствующей патологии гениталий.* В таблице 6 анализируется частота сопутствующей патологии гениталий и сопоставляется с расположением первичной опухоли. Учитывалось наличие фоновых заболеваний, а также воспалительных заболеваний наружных половых органов, частота

которых, по всей вероятности, свидетельствует об особенностях сексуального поведения и служит косвенным показателем инфицированности половых путей. Обращает на себя внимание значительное превышение частоты заболеваний, связанных с нарушениями гормонального баланса (миома матки,

железистая гиперплазия эндометрия, гиперплазия стромы и текоматоз яичников, генитальный эндометриоз) у больных с опухолями эндоцервикальной

локализации. При этом для больных с поражением portio vaginalis шейки матки характерна более высокая частота выявления фоновых процессов.

Таблица 6. Сопоставление частоты сопутствующей патологии гениталий с расположением первичной опухоли

Локализация	Кол-во больных	Фоновые заболевания	Воспалит. заболевания наружных половых органов	Сопутствующая патология яичников				Сопутствующая патология матки			Генитальный эндометриоз
				Хронический аднексит	Гиперплазия стромы, текоматоз	Атрофия, фиброз стромы	Кистозные изменения, кисты, склерокистозные яичники	Миома	ЖГЭ*, железистые полипы	АГЭ**	
Все больные	505	180 (35,6%)	20 (4%)	85 (16,8%)	109 (21,6%)	57 (11,2%)	32 (6,3%)	37 (7,3%)	70 (13,9%)	5 (1%)	24 (4,8%)
Эктоцервикс	302	121 (40,1%)	12 (4%)	48 (15,9%)	52 (17,2%)	36 (11,9%)	19 (6,3%)	13 (4,3%)	37 (12,2%)	3 (1%)	9 (2,9%)
Эндоцервикс	203	59 (29,1%)	8 (3,9%)	37 (18,2%)	57 (28,1%)	21 (10,4%)	12 (5,9%)	24 (11,8%)	33 (16,2%)	2 (1%)	15 (7,4%)
Аденокарцинома	49	15 (30,6%)	2 (4,1%)	6 (2,2%)	12 (24,5%)	4 (8,2%)	2 (4,1%)	8 (16,3%)	8 (16,3%)	-	3 (6,1%)
Плоскоклет. рак цервикального канала	154	44 (28,6%)	6 (3,9%)	31 (21,1%)	45 (29,2%)	17 (11%)	10 (6,5%)	25 (16,2%)	25 (16,2%)	2 (1,3%)	12 (7,8%)

примечания: \* - железистая гиперплазия эндометрия; \*\* - атипическая гиперплазия эндометрия

**Выводы:** 1. Плоскоклеточный рак экзоцервикса характеризуется отличительными особенностями (молодой возраст, фоновые заболевания шейки матки, высокая интенсивность репродуктивной функции); 2. Плоскоклеточный рак цервикального канала является преимущественной локализацией старшей возрастной группы (пре и постменопаузальный), как и аденогенный рак, характеризуется ассоциацией с нарушениями, связанными с эндокринно-обменным дисбалансом: ожирением, диабетом, гипертонической болезнью, миомой матки, гиперплазией эндометрия, эндометриозом. 3. Аденокарцинома цервикального канала имеет худший прогноз по сравнению с плоскоклеточным раком вне зависимости от его локализации. 4. Молодой возраст является фактором, ухудшающим прогноз РШМ. У женщин репродуктивного возраста (особенно до 35 лет) отмечается более агрессивное течение РШМ и более раннее метастазирование по сравнению с больными старших возрастных групп.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - Л.: Медицина; 1989: 464.
2. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. Кишинев: Штиница; 1991: 239.
3. Василевская Л.Н., Винокур М.Л., Никитина Н.И. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки. М.: Медицина; 1987.
4. Рыбин Е.П., Филатов В.Н., Филатова Е.Н., Сулейманова Н.Ж., Шашкова Н.Г., Бохман Я.В. Состояние лечебной помощи больным раком шейки матки. В кн.: «Новые подходы к лечению гинекологического рака». СПб.: 1993; 114-127.
5. Софрони М., Дигол И. Прогнозирование риска инфицирования женщин репродуктивного возраста онкогенными типами вируса папилломы человека. Сборник научных трудов Республиканского научно-практического семинара «Современные возможности клинической онкологии». Алматы: 2004; 340.
6. Ткешелашвили В.Т., Эпидемиологический подход к ранней диагностике и профилактике предрака и рака шейки и тела матки. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург: 1991; 52.
7. Чарквиани Л.И., Кобилкова И., Бохман Я.В. (ред.) Микроинвазивный рак шейки матки. Тбилиси: Ганатлеба; 1988.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена: 2007; 251.
9. Armstrong V.K., Alten O.V., Brennan V.A. et al. Time trends in prevalence of cervical cytological abnormality, transmitted diseases clinic and their relationship to trends in sexual activity and specific infections. Brit. J. Cancer. 1986; 54 (5): 669-675.
10. Kokelj F., Baraggino E., Stinco G., Wiesenfeld U. Study of the partners of women with human papillomavirus infection. Int. J. Dermatol. 1993; 32 (9): 661-663.
11. Nakazawa A., Inone M., Fujita M., Tanizawa O., Nakura A. Detection of human papillomavirus type 16 in sexual partners of patients having cervical cancer by polymerase chain reaction. Jpn. J. Cancer Res. 1991; 82 (11): 1181-1190.
12. Pazdur R., Coia B.R., Hoskins W.S., Wagman L.D. (eds.) Cancer management: a multidisciplinary approach. PRR, Huntington 1996; 4.
13. Stanimirovich B., Grob R., Rudlinger R. Carcinoma of the cervix uteri and risk factors. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1990; 11(1): 51-56.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF ENDOGENOUS AND EXOGENOUS FACTORS ON THE DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF THE CANCER OF THE UTERINE CERVIX

**Gatenadze Ts., Sophrani M., Djincharadze M., Shotadze Dj., Chakhoian O.**

*Batumi Oncology Centre, Georgia; Scientific-Research Institute for Oncology, Kishinev, Republic of Moldova*

The aim of the investigation was the evaluation of major risk factors contributing to the development of the cancer of the uterine cervix. The history of 505 patients with the cancer of the uterine cervix that was treated in the Batumi Oncology Centre in (1970-2005) was studied. Peculiarities of the cancer of the uterine cervix were revealed according to age, the location of cancer, and exogenous factors on the development and prognosis of the cancer of the uterine cervix. The distinguished features of epidermis cancer were found. The investigation showed that women of reproductive age demonstrated more aggressive clinical course and early metastasis in comparison in case of women of older age group.

**Key words:** cancer of the uterine cervix, epidermis cancer, exogenous factors.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ЭКЗО- И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ И ПРОГНОЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Гатенадзе Ц.З., Софрани М.Ф., Джинчарадзе М.И., Шотадзе Дж.Т., Чахоян О.П.**

*Онкологический центр Аджарии, Батуми, Грузия; НИИ онкологии Кишинев, Молдавия*

Целью исследования явилась клиническая оценка факторов, влияющих на развитие рака шейки матки.

Материалом для исследования послужили данные историй болезни 505-и больных первичным раком шейки матки (РШМ), получавших хирургическое и комбинированное лечение в онкоцентре Аджарии (1970-2005 гг.).

Выявлены особенности течения РШМ в зависимости от расположения первичной опухоли в экзо- или эндо-

цервиксе; влияние возраста и экзогенных (особенности репродуктивной функции) факторов на развитие и прогноз РШМ.

Установлено, что плоскоклеточный рак экзоцервикса характеризуется отличительными особенностями (молодой возраст, фоновые заболевания шейки матки, высокая интенсивность репродуктивной функции); 2) плоскоклеточный рак цервикального канала является преимущественной локализацией старшей возрастной группы (пре и постменопаузальный), как и аденоген-

ный рак, характеризуется ассоциацией с нарушениями, связанными с эндокринно-обменным дисбалансом: ожирением, диабетом, гипертонической болезнью, миомой матки, гиперплазией эндометрия, эндометриозом; 3) аденокарцинома цервикального канала имеет худший прогноз по сравнению с плоскоклеточным раком вне зависимости от его локализации; 4) молодой возраст является фактором, ухудшающим прогноз РШМ. У женщин репродуктивного возраста (особенно до 35-и лет) отмечается более агрессивное течение РШМ и более раннее метастазирование по сравнению с больными старших возрастных групп.

*Случай из практики*

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО УШИВАНИЯ ПРОНИКАЮЩЕЙ РАНЫ СЕРДЦА

**Киладзе М.А., Чхетия Н.Ш., Васадзе Г.К., Миндадзе К.А.**

*Национальный медицинский центр им. О. Гудушаури, департамент хирургии*

Многие хирурги в душе остаются поклонниками впечатления от яркого случая; пусть цветут все цветы: случай так же доказателен, как и статистика, отмечал известный хирург Гальперин Э. [2].

Ранения сердца, известные с античных времен и имеющие многовековую историю, до настоящего времени представляют собой одну из сложнейших и актуальных проблем современной хирургии. Проникающие ранения сердца, которые составляют от 5 до 11% проникающих повреждений грудной клетки, остаются «драматичной» проблемой неотложной хирургии ввиду неудовлетворительного прогноза и высокой летальности, которая на догоспитальном этапе достигает 80% случаев [1,3,4,6,9,10,12,17].

Со времен Гиппократа открытые повреждения сердца считались безусловно смертельными до выхода в свет в XVI веке работы одного из «отцов» современной хирургии А. Паге, в которой описан случай отсроченной смерти раненого на дуэли шпагой. Императрица Австрии Елизавета (известная как «Сиси») 10 сентября 1898 года умерла спустя 1 час после ранения в сердце стилетом, нанесенного ей в Женеве итальянским анархистом [14]. Аутопсия выявила наличие большого тромба в перикарде и перфорацию левого желудочка; причиной же смерти явилось – «прогрессивное медленное кровотечение, достаточное для компрессии сердца и прекращения его функций», что является фактически классическим описанием «тампонады» сердца (термин впервые ввел Е. Rose в 1884 г.) [16].

Несмотря на высказывание знаменитого хирурга Т. Billroth: [8] «хирург, который попытается ушить рану сердца, потеряет всякое уважение своих коллег», хирурги многих стран не оставляли попыток спасения раненых в сердце.

Впервые шов на рану сердца наложил А. Kappelen (Норвегия) [11] в 1895 г., что окончилось неудачей, однако уже в 1896 г. L. Rehn (Германия) [15] выполнил первую подобную операцию успешно, что явилось стимулом для выполнения аналогичных вмешательств во многих странах.

В настоящее время, учитывая современный уровень развития хирургии, «успешное ушивание раны сердца не является особым хирургическим подвигом» (Beck K.) [7], однако по сей день хирургия открытых повреждений сердца не теряет ни своей «романтической» окраски, ни «драматизма».

Общая выживаемость после операций по поводу огнестрельных и ножевых проникающих ранений сердца вариабельна и составляет от 18 до 58%, причем в последнее время отмечается увеличение летальности, что, в первую очередь, связано с тяжестью повреждений сердца [5,6,10,13,18].

Учитывая актуальность рассматриваемой проблемы, сообщения об успешных случаях ушивания ран сердца, которые способствуют поиску новых и усовершенствованию имеющихся методов диагностики и лечения,

представляют, на наш взгляд, большой практический интерес, так как речь идет, в первую очередь, о спасении жизни наиболее тяжелой категории больных.

Приводим наш случай.

Больной К., 33 лет, доставлен в Национальный медицинский центр им. О. Гудушаури в крайне тяжелом состоянии, без сознания, с признаками резко выраженной анемии и явлениями тяжелого шока III-IV степени. Сразу при поступлении было заподозрено ранение сердца, на что указывали следующие клинические признаки: локализация раны, признаки острой кровопотери и тампонады сердца. Экстренное эхокардиографическое исследование выявило наличие жидкости в полости перикарда, сепарацию его листков и коллабирование передней стенки правого желудочка (ультразвуковые признаки тампонады сердца), что подтвердило первоначальный диагноз. Больной был немедленно доставлен в операционную.

С учетом локализации повреждения выполнена правосторонняя переднебоковая торакотомия в VI межреберье с последующим расширением операционной раны за счет поперечного пересечения грудины. После вскрытия плевральной полости и эвакуации крови выяснилось, что перикард перерастян скопившейся в его полости кровью и напряжен. Ввиду невозможности подтягивания напряженного перикарда зажимами и во избежание потери времени ввиду нестабильной гемодинамики, для наложения на него швов-держалок сделан надрез скальпелем. Выполнена продольная перикардиотомия длиной 10-12 см.

После освобождения полости перикарда от жидкой крови и сгустков по пульсирующей струе крови выявлена рана по передней поверхности правого желудочка размером в 1,5 см (раны сердца от 1 до 3 см принято считать большими и потенциально фатальными), которая тотчас же была тампонирована двумя пальцами левой руки для временной остановки кровотечения. Четырьмя узловыми швами на атравматичной игле выполнена кардиорафия во время которой зафиксирована кратковременная остановка сердца, потребовавшая прямого массажа. Сердечная деятельность была восстановлена в течение 40-50 секунд, но затем появилось незначительное кровотечение между швами. Полный гемостаз достигнут наложением дополнительного П-образного шва.

Перикард был ушит редкими узловыми швами для профилактики «вывихивания» или «ущемления» сердца с оставлением в нем широкого окна (4-5 см) для оттока возможного воспалительного экссудата. После выполнения пневморамии, соответствующей ревизии и тщательного гемостаза, торакотомная рана была

послойно наглухо ушита с активным дренированием плевральной полости.

Послеоперационный период протекал без осложнений и выраженных гемодинамических нарушений. При контрольном УЗИ сердца отмечалась небольшая преходящая дисфункция сердечной деятельности, которая была купирована медикаментами и на 10-ые сутки после операции больной был выписан из клиники в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога.

Вышеописанное клиническое наблюдение и анализ данных литературы позволяют нам сделать ряд практических выводов. Успешный исход лечения при проникающих ранениях сердца определяют следующие факторы: время транспортировки больных в стационар, максимальная быстрота и эффективность при установлении диагноза, а также квалифицированное неотложное хирургическое вмешательство для скорейшего ушивания раны сердца при адекватном анестезиологическом и реанимационном обеспечении.

Эхокардиографическое исследование является наиболее ценным, информативным и быстрым методом неинвазивной диагностики проникающих ранений сердца.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что неуклонное соблюдение основополагающих принципов оказания неотложной медицинской помощи в критических ситуациях: срочная транспортировка пострадавших в ближайший стационар и четкая, слаженная и координированная работа всех служб (в первую очередь, диагностической, анестезиолого-реанимационной и хирургической) - могут обеспечить уменьшение потенциально высокой летальности и достижение положительных результатов при лечении этого тяжелейшего контингента больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бисенков Л.Н., Кочергаев О.В. Диагностика и лечение ранений сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1999; 2: 39-43.
2. Гальперин Э.И. Нехирургические мысли: И вновь возвращаясь к себе... 2003; 204.
3. Де Беки М.Е., Петровский Б.В. Экстренная хирургия сердца и сосудов. 1980; 75-87.
4. Джанелидзе Ю.Ю. Раны сердца и их хирургическое лечение. 1927; 336.
5. Мерескин Н.А., Светлаков В.И. Опыт диагностики и лечения ранений сердца. Военно-медицинский журнал 1999; 8: 27-29.
6. Avaro J.P., Grisoli D., Gariboldi V. et al. Surgical management of cardiac wounds: cardiac or general surgical service? J Chir (Paris) 2008; 145(1): 42-5.

7. Besk K. В кн.: Булинин В.И., Босоногов Л.Ф., Вульф В.Н. Ранения сердца. Монография. Воронеж: 1989; 128.
8. Billroth T. В кн.: Булинин В.И., Босоногов Л.Ф., Вульф В.Н. Ранения сердца. Монография. Воронеж: 1989; 128.
9. Gao J.M., Gao Y.H., Wei G.B. et al. Penetrating cardiac wounds: principles for surgical management. *World J Surg.* 2004; 28(10): 1025-9.
10. Gunay C., Cingoz F., Kuralay E. et al. Surgical challenges for urgent approach in penetrating heart injuries. *Heart Surg Forum.* 2007; 10(6): 473-7.
11. Kappelen A. В кн.: Булинин В.И., Босоногов Л.Ф., Вульф В.Н. Ранения сердца. Монография. Воронеж: 1989; 128.
12. Mihalache S., Adascalitei P.D. Treatment of cardiac stab wounds. A thirty-one-year experience. *Chirurgia (Bucur).* 2005; 100(3): 255-8.
13. Mitchell M.E., Muakkassa F.F., Poole G.V. et al. Surgical approach of choice for penetrating cardiac wounds. *J Trauma.* 1993; 34(1): 17-20.
14. Pare A. В кн.: Булинин В.И., Босоногов Л.Ф., Вульф В.Н. Ранения сердца. Монография. Воронеж: 1989; 128.
15. Rehn L. В кн.: Булинин В.И., Босоногов Л.Ф., Вульф В.Н. Ранения сердца. Монография. Воронеж: 1989; 128.
16. Rose E. В кн.: Булинин В.И., Босоногов Л.Ф., Вульф В.Н. Ранения сердца. Монография. Воронеж: 1989; 128.
17. Tsukioka K., Kim T., Hukuda Y. Cardiac injury successfully treated by emergency cardiorrhaphy—a report of 5 cases. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1996; 44(11): 2058-62.
18. Tyburski J.G., Astra L., Wilson R.F. et al. Factors affecting prognosis with penetrating wounds of the heart. *J Trauma.* 2000; 48(4): 587-90.

## SUMMARY

### CASE OF SUCCESSFUL REPAIR OF PENETRATING CARDIAC INJURY

**Kiladze M., Chkhetia N., Vasadze H., Mindadze K.**

*Department of Surgery, Gudushauri National Medical Center*

The penetrating cardiac injury after the chest stab wound in 33 year old patient is described. The following clinical signs indicated suspected cardiac injury: localization of injury to the region of the heart, the signs of acute bleeding and cardiac tamponade, which was also confirmed by echocardiography. During urgent thoracotomy with additional sternotomy the right ventricle injury of 1,5 cm of length was found, which required 5 stitches for repair of defect and complete hemostasis. The temporary cardiac arrest (40-50 sec) has occurred during cardiography and internal cardiac massage was performed to restore the normal cardiac rhythm. Postoperative course was uneventful and patient on the 10<sup>th</sup> day after admission was discharged from the hospital. The successful outcome of treatment of

this severe group of patients could be achieved by maintenance of the following fundamental principles: rapid transport of patients to the nearest hospital, maximum rapidity in establishment of diagnosis and highly qualified urgent surgical intervention. Echocardiography is the most informative and quick method of noninvasive diagnostics of penetrating cardiac injury.

**Key words:** penetrating cardiac injury, thoracotomy, chest stab wound, echocardiography, hemostasis.

## РЕЗЮМЕ

### СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО УШИВАНИЯ ПРОНИКАЮЩЕЙ РАНЫ СЕРДЦА

**Киладзе М.А., Чхетия Н.Ш., Васадзе Г.К., Миндадзе К.А.**

*Национальный медицинский центр им. О. Гудушаури, департамент хирургии*

Описан случай успешного ушивания проникающей раны сердца у 33-х летнего больного после ножевого ранения грудной клетки. На возможное ранение сердца указывали следующие клинические признаки: локализация ранения в области проекции сердца, признаки острой кровопотери и тампонады сердца, что было подтверждено при эхокардиографии. При экстренной торакотомии с последующей стернотомией было выявлено ранение правого желудочка размерами в 1,5 см, что потребовало наложения 5-и швов для ушивания дефекта и окончательной остановки кровотечения. При выполнении кардиографии отмечалась кратковременная остановка сердца (40-50 сек.), возникла необходимость прямого массажа для восстановления сердечной деятельности. Послеоперационный период протекал без осложнений и больной на 10-ые сутки после поступления был выписан из клиники.

Успешный исход в лечении этого тяжелейшего контингента больных может быть достигнут посредством соблюдения фундаментальных принципов: срочная транспортировка больных в ближайший стационар, максимальная быстрота при установлении диагноза и высококвалифицированное неотложное хирургическое вмешательство.

Эхокардиография является наиболее информативным и быстрым методом неинвазивной диагностики проникающих ранений сердца.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ НА ФОНЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Насиров М.Я., Абдиева Г.Х.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра хирургических болезней, Баку*

Несмотря на актуальность вопроса, проблема сочетания хронических нарушений дуоденальной проходимости с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в литературе освещена недостаточно. Важность своевременной диагностики хронических нарушений дуоденальной проходимости в настоящее время не вызывает сомнений, так как хирургические вмешательства на желудке, двенадцатиперстной кишке, желчных путях, при которых не производится коррекция существующих хронических нарушений дуоденальной проходимости, могут привести к различным осложнениям [2,8,9].

Имеющиеся отдельные работы, посвященные выбору оптимальных методов операций, направленных как на коррекцию хронических нарушений дуоденальной проходимости, так и на хирургическое лечение язвенной болезни, носят противоречивый характер. Костылев Л.М., Мирзаев А.П. только у 48% больных после дуоденоюностомии получили хороший результат [3,4]. Акин J.T. при анализе результатов лечения 94-х больных, хорошие результаты получили 82% [10]. Нестеренко Ю.А. отличные отдаленные результаты получил у 23,4% оперированных больных [1,5-7]. В этих работах проведен анализ результатов оперативного лечения после дуоденоюностомии и операции Стронга.

Целью исследования явилась оценка методов хирургического лечения хронических нарушений дуоденальной проходимости на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Материал и методы.** Мы наблюдали 95 больных хроническими нарушениями дуоденальной проходимости в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Мужчин было 72 (75,8%), женщин -23(24,2%). Возраст больных варьировал в пределах от 20 до 78 лет. В диагностике хронических нарушений дуоденальной проходимости мы применяли эндоскопическое, рентгенологическое и ультразвуковое методы исследования, на основании которых определяли стадию и вид заболевания. Стадия и вид хронического нарушения дуоденальной проходимости у больных гастродуоденальными язвами были установлены в результате проведенных эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых методов исследований. Так, компенсированная стадия заболевания отмечена у 68-и (71,58%), субкомпенсированная у 22-х (23,15%), декомпенсированная - у 5-и (5,27%) больных. Механический характер хронических наруше-

ний дуоденальной проходимости выявлен у 73-х (76,8%), а функциональный у 22-х (23,2%) больных. Показание к оперативному лечению определяли при неэффективности консервативного лечения и развития язвенных и других органических осложнений у больных с механической и выраженной стадией функциональной формы хронических нарушений дуоденальной проходимости.

**Результаты и их обсуждение.** Характер операций, направленных на устранение хронических нарушений дуоденальной проходимости, определялся причиной заболеваний, его стадией и видом, вызванных им осложнений. У 68-и (71,50%) больных с неосложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии компенсации проводилась операция рассечения связки Трейтца, мобилизация и низведение дуоденоюнального изгиба, т.е. операция Стронга в сочетании с резекцией желудка по способу Бильрот-II в модификации Гофмейстерера-Финстрера. Эта операция была проведена больным, у которых хроническое нарушение дуоденальной проходимости обусловлено высокой фиксацией дуоденоюнального перехода, спаечным процессом в этой зоне. Также она широко применяется и при функциональной форме хронических нарушений дуоденальной проходимости для улучшения дуоденального пассажа.

В субкомпенсированной стадии патология была обнаружена у 22-х (23,2%), а в декомпенсированной – у 5-и (5,3%) больных. У этих больных применялась поперечная антиперистальтическая дуоденоюностомия по Я.Д. Витебскому+резекция желудка по Гофмейстереру-Финстреру.

Показание к этому виду операции возникает при выраженных стадиях хронических нарушений дуоденальной проходимости, когда неэффективны корригирующие двенадцатиперстную кишку вмешательства и при невозможности устранения таких причин хронических нарушений дуоденальной проходимости, как артериомезентериальная компрессия. Функционально выгодным являлось выполнение этой операции после мобилизации дуоденоюнального перехода и рассечения связки Трейтца, что способствовало уменьшению величины отключенного «мертвого» участка петли кишки.

Из 95-и оперированных больных у 80-и были изучены отдаленные результаты в сроки от 6 месяцев до 5 лет. А результаты операций Стронга+резекция желудка по

Гофмейстереру-Финстереру были изучены у 58-и больных. Отличные результаты получены у 25-и (43,2%), хорошие у 31-го (53,4%), неудовлетворительные у 2-х (3,4%) больных.

У 27-и больных применялась поперечная антиперистальтическая дуоденоюностомия по Я.Д. Витебскому+резекция желудка по Гофмейстереру-Финстереру. Из них в субкомпенсированной ста-

дии были 22, а декомпенсированной - 5 больных хроническими нарушениями дуоденальной проходимости.

Из 27-и оперированных больных отдаленные результаты были изучены у 22-х. Отличные результаты получены у 17-и (77,3%), хорошие - у 4-х (18,2%), удовлетворительные - у 1-го (4,5%), неудовлетворительных результатов не было (таблица).

Таблица. Отдаленные результаты оперированных больных хроническими нарушениями дуоденальной проходимости с гастродуоденальными язвами

Вид операции	Результаты операций				Всего
	Отличные	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные	
Резекция желудка по Гофмейстереру-Финстереру + операция Стронга	25 (43,2%)	31 (53,4%)	-	2 (3,4%)	58
Резекция желудка по Гофмейстереру-Финстереру + дуоденоюноанастомоз	17 (77,3%)	4 (18,2%)	1 (4,5%)	-	22

Удовлетворительные и неудовлетворительные результаты объясняются ошибками в выборе операции, техническими погрешностями. Изучение отдаленных результатов хирургического лечения хронических нарушений дуоденальной проходимости у больных гастродуоденальными язвами показало прямую зависимость метода операции от стадии и формы заболевания.

Таким образом, хирургическое лечение хронических нарушений дуоденальной проходимости должно быть направлено на устранение причин дуоденальной непроходимости, создание оптимальных условий для пассажа содержимого по двенадцатиперстной кишке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блажитко Е.М. Хроническая дуоденальная непроходимость и способы ее коррекции. Новосибирск: «Наука»; 1993: 223.
2. Блажитко Е.М. Пути снижения летальности при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Тез. Докл. VIII Всеросс. съезда хирургов. Краснодар: 1995; 19.
3. Костылев Л.М., Поляков С.Н. Оперативное лечение язвенной болезни протекающей на фоне проблемы диагностики и лечения в гастроэнтерологической клинике. Пермь: 1989; 43-45.
4. Мирзаев А.П. Дуоденальный стаз. Л.: Медицина; 1976: 176.
5. Насиров М.Я., Ибишев Ш.Ф., Мурсалов М.М. Диагностика и лечение несостоятельности дуоденальной культи после резекции желудка. В кн. «Достижения мед. науки и здравоохранения Азербайджана» Баку: 2000; 34-36.
6. Нестеренко Ю.А., Ступин В.А., Федоров А.В., Богданов А.Е. Хроническая дуоденальная непроходимость. М.: Медицина; 1990; 240.

7 Пиманов С.И., Шиленок А.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки: Метод. рекомендации. Мн.: 1996; 29.

8. Сеидов В.Г., Бабаев Э.Я. Состояние двенадцатиперстной кишки после резекции желудка проходимости. Вест. хирургии 1992; 7-12: 313-318.

9. Циммерман Я.С., Телянер И.И., Синдром Хронической дуоденальной непроходимости. Клиническая медицина 2000; 6: 4-6.

10. Akin J.T., Gray S.T. Vascular compression of the duodenum presentation of the cases and review of the literature. Surgery 1976; 79 (5): 515-522.

## SUMMARY

### THE SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC DUODENAL OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH DUODENAL AND GASTRIC ULCER

Nasirov M., Abdieva G.

*Azerbaijan Medical University, Department of Surgical Diseases, Baku*

An analysis of results of surgical treatment of chronic duodenal obstruction in 95 patients with duodenal and gastric ulcer was carried on. The method of operation was selected for every patient according to the phase of disease. The Strong method of operation + the resection of a gastric stomach on Hofmeyster-Finsterer method were selected for compensated phase of chronic duodenal obstruction in patients with duodenal and gastric ulcer. The antiperistaltik duodenojejunostomy on Y.D. Vitebski + the resection of a gastric stomach on Hofmeyster-Finsterer method were selected.

For sub- and decompensate phase of chronic duodenal obstruction. Long-term results were studied in 80 patients. In compensated phase excellent and good long-term results were noted in 56 patients and unsatisfactory results were noted in 2 patients. In sub- and decompensate phase excel-

lent and good long-term results were noted in 21 patients and unsatisfactory result was noted in 1 patients.

**Key words:** chronic duodenal obstruction , gastro duodenal ulcer.

## РЕЗЮМЕ

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ НА ФОНЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Насиров М.Я., Абдиева Г.Х.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра хирургических болезней, Баку*

Проанализированы результаты оперативного лечения 95-и больных хроническими нарушениями дуоденальной проходимости в сочетании с гастродуоденальными язвами. Вид операций подбирался индивидуально для каждого больного в зависимости от стадии заболевания. В компенсированной стадии хронических нарушений дуоденальной проходимости у больных гастродуоденальными язвами была выбрана операция Стронга + резекция желудка по Гофмейстеру-Финстеру, а в субкомпенсированной и декомпенсированной стадии-

ях - поперечная антиперистальтическая дуоденоюностомия по Я.Д. Витебскому + резекция желудка по Гофмейстеру-Финстеру.

Отдаленные результаты изучены у 80-и больных. В компенсированной стадии отличные и хорошие результаты получены у 56-и, неудовлетворительные – у 2-х больных. В субкомпенсированной и декомпенсированной стадиях отличные и хорошие результаты - у 21-го, а удовлетворительные – у 1-го больного.

---

### ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИГРАНИЧНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ РАНеным В ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ КОНФЛИКТАХ

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

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

Вопросы диагностики и лечения огнестрельных повреждений заслуживают внимание специалистов с давних времен и не утратили своей актуальности по настоящее время, тем более в эпоху, когда в современных войнах используется боевое оружие с более разрушительным действием на организм человека.

снаряда передается за несколько миллисекунд, вызывая значительное повреждение тканей и органов [1].

В современных условиях огнестрельная рана, полученная во время локальных военных столкновений, является результатом неустойчивого полета пули со смещенным центром. Время максимальной передачи энергии все более сокращается, что и приводит к эффекту "внутриканевого взрыва". Основная часть энергии

Раненые с тяжелыми поражениями погибают на поле боя от кровопотери в 50% случаев; прогноз при шоковом состоянии, продолжающемся более 3-х часов, неблагоприятный [2,3].

Тяжелые сочетанные травмы составляют 19,8% от общего количества раненых, доля травм конечностей достигает 25% [4].

37-ой Всемирный конгресс хирургов одобрил метод сокращенной лапаротомии с временной интраабдоми-

нальной тампонадой в целях остановки кровотечения при критических состояниях – для последующих восстановительных операций [2,3].

Возрастает необходимость борьбы с шоком, начиная с поля боя и вплоть до анестезиологических и реанимационных мероприятий в лечебных учреждениях приграничной зоны, где эта служба поставлена достаточно высоко [5].

Целью настоящего исследования явился анализ диагностических и лечебных возможностей приграничных районных больниц в оказании хирургической помощи пострадавшим при локальных военных конфликтах в условиях транспортной блокады.

**Материал и методы.** В настоящее время диагностические возможности районной больницы значительно расширились в связи с внедрением методов ультразвуковой, эндоскопической, магнитно-резонансной, компьютерно-томографической и других методов современных диагностических исследований.

В стационаре приграничной районной больницы использовались различные методы обследования, в зависимости от вида ранения и состояния раненого.

При открытых и закрытых повреждениях черепа 172-ум раненым проводилась эхоэнцефалография аппаратом ЭХО-12 (Россия) для диагностики экстрадуральной и субдуральной гематом.

Рентгенологическое исследование проводилось почти всем пострадавшим; повторно и многократно оно использовано при удалении инородных тел из тканей и полостей. Использовали рентген-аппарат “РУМ-20” (Россия), “ЕДР-750 (Россия) и портативный рентген-аппарат типа “Ариан” (Россия). При исследовании полостей тела параллельно, как дополнительный метод, проводили сонографию аппаратом “АДО-2002” (Россия). Сердечно-сосудистую систему изучали и контролировали в палате интенсивной терапии приборами “ЦМ-42-11-С” (Россия), “МЦЦ-14-11-С” (Россия), кардиомонитором и эхокардиографом” М-кардиограф – МТ” (Россия).

Для диагностики патологий желудочно-кишечного тракта использовали фиброгастроуденоскопию, колоноскопию.

В условиях энергетического кризиса, когда невозможно использование медицинских приборов, возрастает значение диагностической пункции. Нередко приходилось решать вопросы тактики хирурга на основании данных пункции при повреждениях головы, позвоночника, грудной и брюшной полостей, что позволяет избежать напрас-

ных торакотомий и других операционных вмешательств. Это исследование применили у 127-и больных.

У 23% пострадавших при поступлении установлено шоковое состояние. В качестве противошокового мероприятия широко пользовались новокаиновыми блокадами, вагосимпатической - по Вишневному, по Школьникову, футлярной, проводниковой и другими.

В некоторых случаях в качестве противовоспалительного и обезболивающего метода применяли локальную гипотермию, преимущественно при повреждениях конечностей.

Нами изучены истории болезни более 2000 раненых, 1/3 из них составляли гражданские лица, получившие повреждения в результате обстрелов мирных городов и сел во время локальных военных действий, которые лечились в приграничной районной больнице (г. Кафан, Армения), в составе которой функционируют хирургическое отделение на 60 коек, травматологическое отделение на 30 коек, урологическое отделение на 30 коек.

Раненым проводились следующие исследования: клинические, биохимические, серологические, бактериологические, цитологические, гистологические, а также сонографическое и рентгенологическое исследования.

После уточнения диагноза выполнены хирургические операции: трепанация черепа - 54, торакотомия - 97, тораколапаротомия - 10, лапаротомия - 114, остеосинтез - 111, в том числе внеочаговый компрессионно-дистракционный по методу Илизарова, Гудушаури - 58.

Большие и полостные операции выполнены под эндотрахеальным наркозом, поверхностные раны мягких тканей – под местной анестезией.

Широко применялось гелий-неоновое облучение огнестрельных ран, как антибактериальный метод, до и после оперативного вмешательства и при хирургической обработке ран.

**Результаты и их обсуждение.** По нашим данным, тяжелые ранения получили 35% пострадавших, средней тяжести и легко раненные составили 40%. В 25% случаев констатирован смертельный исход. Все транспортированы в больницу в первые сутки.

Тяжелое состояние раненых, вызванное шоком и кровопотерей, требовало от хирургов проведения предоперационной подготовки. Внутривенное кровотечение при ранениях в грудь и живот ставило хирургов перед необходимостью проведения срочной операции, что естественно и является составным мероприятием противошоковой и реанимационной терапии.

Самым необходимым условием улучшения качества работы приграничной районной больницы во время военного конфликта является высокий уровень анестезиологическо-реаниматологической службы, службы переливания крови, наличие служб нейрохирурга и торакального хирурга (что по штатному расписанию мирного времени не предусмотрено), высокая квалификация всех медицинских кадров хирургического профиля, начиная от работников скорой помощи до хирургов – ведущих специалистов [6,7].

В условиях войны, когда множество раненых погибает на поле боя, даже в критических ситуациях, выполнение малой лапаротомии с целью остановки кровотечения тампонадой с последующей восстановительной операцией – мера чрезвычайно вынужденная и противоречит принятым правилам хирургии. В наших условиях, когда были заблокированы дороги, обстановка диктовала необходимость организации соответствующей лечебной помощи всем раненым в приграничной больнице.

Этому способствовали хорошая материально-техническая, медицинская оснащённость больницы, продовольственное обеспечение, однако главный залог успеха – в наличии квалифицированных кадров, узких специалистов – нейрохирурга, торакального хирурга, окулиста и др. [6,7].

Таким образом, анализ лечебных возможностей приграничных районных больниц в оказании хирургической помощи раненым в условиях военных конфликтов позволяет заключить, что при достаточном медицинском обеспечении и усилении кадрового состава приграничных районных больниц возможно успешно оказывать необходимую хирургическую помощь пострадавшим при локальных военных конфликтах, даже если больницы оказываются в транспортной блокаде. Результаты исследования дают нам право рекомендовать организаторам здравоохранения о целесообразности усиления возможностей этих больниц.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брюсов П.Г. Лечение острой массивной кровопотери. Военно-медицинский журнал. 2008; 1: 17-22.
2. Брюсов П.Г. Многократная хирургическая тактика (damage control) при лечении пострадавших с политравмой. Военно-медицинский журнал 2008; 4: 19-24.
3. Бояринцев В.В., Гаврилин С.В., Ганин В.Н., Бирусов М.Б., Головкин К.П., Полюшкин С.В. Оптимизация хирургической тактики у раненых с тяжелой сочетанной огнестрельной травмой конечностей. Военно-медицинский журнал 2008; 1: 32-37.
4. Дарбинян Т.М., Звягин А.А., Цитовский Ю.И. Анестезия и реанимация на этапах эвакуации. Анестезиология и реаниматология 1985; 4: 74-75.
5. Диагностика и лечение ранений. Под редакцией Ю.Т. Шапошникова. М.: 1984.
6. Жилиев Е.Г., Чернецов А.А., Беленький В.М. О приближе-

нии медицинской помощи к передовым этапам медицинской эвакуации. Военно-медицинский журнал 1996; 5: 25-28.

7. Каражаев К.Ш. Лечение огнестрельных ранений конечностей на ранних этапах медицинской эвакуации при локальных вооруженных конфликтах. Тезисы докладов VI съезда травматологов и ортопедов России. 9-12 сентября 1997 г.; Нижний Новгород: 313.

## SUMMARY

### THE CROSS-BORDER HOSPITALS IN SURGICAL TREATMENT OF SOLDIERS AND CIVILIANS WOUNDED IN LOCAL MILITARY CONFLICTS

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

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

The gunshot wounds in local military conflicts are the result of unstable flight of bullet with shifted center. The period of maximal transmission of energy is more and more reduced which results in the effect of interstitial explosion causing significant lesions of tissues and organs.

Nowadays, the diagnostic opportunities of cross-border hospitals are significantly enlarged due to the introduction of endoscopic ultrasonography, magnetic resonance imaging, computer tomography and other methods of contemporary diagnosis. Health care organizers should take into account that in case of sufficient medical care and experienced personnel in cross-border hospitals it is possible to provide effective surgical aid to the wounded in the local military conflicts even if the hospitals are in transport blockade. Positive results in the treatment of more than 2000 wounded soldiers have been obtained.

**Key words:** local military conflicts, cross-border hospitals, wounded soldiers, gunshot wounds.

## РЕЗЮМЕ

### ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИГРАНИЧНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ РАНеным В ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ КОНФЛИКТАХ

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

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

В современных условиях огнестрельная рана, полученная во время локальных военных столкновений,

является результатом неустойчивого полета пули со смещенным центром. Время максимальной передачи энергии все более сокращается, что приводит к эффекту “внутриканевого взрыва”, вызывая значительное повреждение тканей и органов.

В настоящее время диагностические возможности районной больницы значительно расширились в связи с внедрением методов ультразвуковой, эндоскопической, магнитно-резонансной, компьютерно-томографической и других методов современной диагностики.

Наш опыт хирургических вмешательств и оказания помощи пострадавшим на поле боя при локальных

конфликтах позволяет нам рекомендовать усиление возможностей приграничных районных больниц в плане привлечения необходимых в таких условиях служб: анестезиологической и реаниматологической, нейрохирурга и торакального хирурга.

Организаторы здравоохранения должны учесть, что при достаточном медицинском обеспечении и усилении кадрового состава приграничных районных больниц возможно успешно оказывать необходимую хирургическую помощь пострадавшим при локальных военных конфликтах, даже если больницы оказываются в транспортной блокаде. На это указывают положительные результаты лечения более 2000 раненых.

---

## ЛЕЧЕНИЕ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

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

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

Во второй мировой войне 70% санитарных потерь войск было вызвано повреждением конечностей. Большой процент смертности зарегистрирован при сочетанных травмах костей бедра, плеча и голени.

Предложены основные принципы оказания медицинской помощи при огнестрельных переломах конечностей [6]: раннее оказание доврачебной помощи и вывоз раненых с поля боя; иммобилизация наложением стандартных транспортных шин; предотвращение развития шока, остановка кровотечения; введение сывороток и антибиотиков; организация быстрой квалифицированной хирургической помощи, при необходимости – специализированной помощи [7].

В настоящее время, в связи с усовершенствованием разрушающих свойств боевого оружия, эти принципы сохраняются, однако дополняются новыми подходами к проблеме лечения огнестрельных ран конечностей.

Целью настоящего исследования явилась разработка более эффективных методов улучшения результатов лечения огнестрельных повреждений конечностей с использованием, наряду с традиционными методами, лазеротерапии, внеочагового компрессионного остеосинтеза.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 364 пострадавших в возрасте от 8 до 91 года, получивших огнестрельные ранения. Из них с пулевыми ранениями – 165 (45,3%), осколочными – 199 (54,4%), слепыми – 133 (36,5%), касательными – 41 (12%). Повреждения костей отмечались у 159-и (47%) лиц, из них осколочные переломы – у 75-и (48%), пулевые – у 84-х (52%).

Операции на костях и суставах проводились под местной и регионарной анестезией 0,5, 1, 2% растворами новокаина, использовали также перидуральную анестезию и многокомпонентный эндотрахеальный наркоз.

При огнестрельных повреждениях костей, наряду с интрамедуллярным остеосинтезом, скелетным вытяжением, гипсовой иммобилизацией, применяли внеочаговый компрессионный остеосинтез и другие костнопластические операции.

При хирургической обработке огнестрельных ран мягких тканей удалялись нежизнеспособная мышечная ткань в пределах здоровой и свободные костные отломки, детрит, сгустки крови, фибрин, инородные тела. Раны обильно промывались антисептическими растворами (перекись водорода, фурациллин); в ходе хирургической обработки раны обкалывались растворами антибиотиков.

При обширных повреждениях костей, во избежание развития шокового состояния, применяли эндотрахеальный наркоз.

Первичная ампутация при явных признаках нежизнеспособности поврежденных конечностей выполнена у 36-и раненых: на уровне бедра - 3 ампутации, на уровне голени - 3, на уровне стопы - 8, на уровне плеча - 3, предплечья - 6, кисти - 10, экзартикуляция верхней и нижней конечностей - 3.

Внеочаговый компрессионный остеосинтез выполнен в 58-и случаях с использованием аппаратов Илизарова-Гудушаури, Волкова-Оганисяна [3-6,8,9]. Аппарат, предложенный Гудушаури О.Н., имеет ряд преимуществ [4-6]: фиксация отломков осуществляется с помощью обычных спиц для скелетного вытяжения, что обеспечивает атравматичность операции; позволяет легко провести спицы через кость и предотвращает опасность проникновения инфекции в ткани; наряду с прочной фиксацией, аппарат дает возможность одномоментной и точной репозиции отломков на все время иммобилизации; с помощью аппарата поддерживается постоянное эластическое взаимное давление отломков в течение многих недель; методика внеочагового компрессионного остеосинтеза не требует специальных приспособлений и условий; аппарат значительно облегчает транспортировку больных [2, 4-6,8,9].

У 97-и пострадавших с огнестрельными повреждениями конечностей во время хирургической обработки и после - в течение 5-6-и дней, проводилось облучение раневой поверхности гелий-неоновым красным лучом [11-13] с расстояния 50-70 см, экспозицией 2-3 минуты.

У 23% госпитализированных отмечалось шоковое состояние, т.е. после оперативного вмешательства имеется риск развития септического состояния, что диктует необходимость тщательного динамического наблюдения для всесторонней оценки состояния прооперированных. С этой целью проводились следующие исследования: ЭКГ, ЭЭГ, измерялись частота и объем дыхания, определялись показатели сердечно-сосудистой системы, крови, мочи, биохимические, бактериологические, цитологические, рентгенологические. У тяжелых больных указанные исследования проводились чаще.

**Результаты и их обсуждение.** Для иллюстрации приводим данные больного Р., 52-х лет с пулевым ранением голени, доставлен в стационар спустя 30 минут после ранения в тяжелом состоянии; в сознании, возбужден, кожа и слизистая бледны, тоны сердца приглушены, пульс - 110 ударов в одну минуту, слабого наполнения. АД - 90/60 мм ртутного столба. В средней трети левой голени на внутренней поверхности визуализируется входное отверстие раны (1x1 см), выходное - 1,5x2 см. рентгенографически

установлен многооскольчатый перелом обеих костей голени со смещением по оси конечности. Анализ крови: Hb - 60%, Эр - 3000000, Л - 4000, РОЭ - 24 мм/час. Анализ мочи - без изменений.

Под нейролептанальгезией в сочетании с местной анестезией произведена первичная хирургическая обработка раны и облучение лазерным лучом всей раневой поверхности. Несмотря на тщательность проведенной хирургической обработки, края раны в последующие дни некротизированы, дефект мягких тканей увеличен. Увеличена отечность краев раны, возникло септическое состояние, температура высокая, усилились боли, появились серозно-гнойные выделения из раны.

Под эндотрахеальным наркозом края раны разведены, повторно освежены края костных отломков, после чего наложен аппарат Илизарова для внеочагового компрессионного остеосинтеза, т.е. проведено некоторое укорочение конечности (на 1,5 см), с целью создания условий для уменьшения открытой поверхности раны. Проводили антибактериальную терапию, обработку раны лазерным лучом, ежедневные перевязки, что привело к улучшению общего состояния больного. Раневая поверхность покрылась грануляционной тканью. Произведена свободная аутодермопластика. Укорочение конечности устранили постепенной дистракцией конструкции. Спустя 4 месяца больной выздоровел, ходит без костылей.

По нашим данным, у каждого третьего раненого возникает осложнение воспалительного характера вследствие некроза краев раны и нагноения. Положение усугубляется в случаях, когда имеет место повреждение костей. Несомненно, это удлиняет сроки лечения и ухудшает функциональные результаты. Нагноившиеся раны после дренирования, секвестрэктомии и консервативного лечения, в том числе применения лазеротерапии, очищались от некротических тканей, покрывались здоровыми грануляциями и заживали вторичным натяжением.

При обширных разрушениях тканей, когда проявляются первые признаки анаэробной инфекции, необходимо прибегать к ампутации конечности.

Анализ сроков лечения травм конечностей после восстановительных операций показывает, что длительность пребывания пострадавших в стационаре во многом определяется тяжестью и характером сопутствующих повреждений [1,4,9].

Изучение результатов лечения огнестрельных повреждений конечностей дает возможность рассматривать первичную хирургическую обработку ран как метод профилактики раневой инфекции и подготовки больных к восстановительным операциям [1,9,10,14,15].

Послеоперационный остеомиелит возникает преимущественно при огнестрельных переломах конечностей, чаще всего голени. Неблагоприятные результаты лечения отмечаются у 20-30% от общего числа больных остеомиелитом и требуют такого же радикального подхода, как при “онкологических” поражениях костей [2].

При остеомиелите, кодированием с помощью современной компьютерной технологии, можно точно определить локализацию патологического процесса и производить эффективную операцию [10].

Результаты лечения огнестрельных повреждений конечностей оценивали по общепринятой методике [4,8,9]: хорошие – 80%, удовлетворительные – 8%, неудовлетворительные – 12%.

Таким образом, диагностические и лечебные возможности приграничной районной больницы во время локальных военных действий позволяют добиться положительных результатов при лечении огнестрельных повреждений конечностей с использованием широкого комплекса мероприятий и методов лечения, включая внеочаговый компрессионный остеосинтез и лазеротерапию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антипенко В.С. Восстановительные операции при травмах конечностей. Ленинград: 1975.
2. Амирасланов Ю.П., Свелухин А.М., Бирюсов Л.В., Ушаков А.А. Выбор хирургической тактики при лечении больных остеомиелитом длинных костей в зависимости от характера поражения. Хирургия 2008; 9: 46-50.
3. Волков М.В., Гудушаури О.Н., Ушакова О.А. Ошибки и осложнения при лечении переломов костей. Материалы I съезда травматологов и ортопедов Прибалтики. Рига: 1966; 112.
4. Гудушаури О.Н. Внеочаговый компрессионный остеосинтез при несросшихся переломах и ложных суставах. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 1964.
5. Гудушаури О.Н., Оганисян О.В. Внеочаговый закрытый компрессионный остеосинтез при закрытых диафизарных переломах и ложных суставах костей голени. Материалы V съезда травматологов-ортопедов УССР. Киев: 1966; 319.
6. Еланский Н.Н. Военно-полевая хирургия. Ленинград: “Медгиз”; 1950.
7. Илизаров Г.А. В кн. “Вопросы восстановительной хирургии, травматологии и ортопедии”. Свердловск: 1962; т. 8: 14.
8. Каплан А.В., Оганисян О.В. О применении внутрикостного остеосинтеза при лечении переломах костей. Материалы пленума Всесоюзного общества травматологов-ортопедов. Рига: 1966; 13.
9. Пичхадзе И.М., Кучменков К.А., Жадин А.В., Цискарашвили А.К., Доржиев У.С., Данелия Л.М., Рекава Г.Р. Классификация остеомиелита. Вестник ин-та травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2008; 3: 57-61.
10. Скобелкин О.К., Брехов Е.Н., Смольянинов М.В. и др. Применение CO<sub>2</sub> лазера в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Хирургия 1980; 2: 80-84.

11. Смольянинов М.В. Использование лазера непрерывного действия на CO<sub>2</sub> в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.: 1979.
12. Литвин Г.Д. и др. Использование CO<sub>2</sub>-лазера для хирургической обработки ран. Хирургия 1990; 6: 16-18.
13. Hoffmann R. Tissue repair and regeneration. Rev. De Chir. Orthop. 1981; 51: 7.
14. Pecosk E., Van Winkle W. Wound repair. Philadelphia: 1976.

## SUMMARY

### ON THE TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS OF EXTREMITIES IN THE CONDITIONS OF LOCAL MILITARY ACTIONS

**Aghakhanyan N., Ter-Avetikyan Z., Mkrtchyan M., Amiryanyan E.**

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

Together with the improvement of new types of weapons with more destroying effect, the treatment methods of gunshot wounds including laser therapy, extrafocal osteosynthesis, new antibacterial means are also developing. The application of these methods makes it possible to create optimal conditions for the treatment of different types of injuries of extremities with positive results in 88% cases.

These results were received due to early and thorough first surgical processing of wounds by wide usage of helium-neon laser radiation as well as with the help of traumatologists who are the skilled in the new treatment methods including the extrafocal compressional osteosynthesis.

**Key words:** gunshot wounds, treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ЛЕЧЕНИЕ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

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

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

В связи с усовершенствованием, а также изысканием новых видов оружия с его все более разрушающим действием адекватно возникает необходимость разработки соответствующих методов лечения огнестрельных ран, в том числе лазеротерапия, внеочаговый остеосинтез, новые антибактериальные средства и др.

Применение этих методов позволяет создавать оптимальные условия для лечения различного вида повреждений конечностей и получения положительных результатов в 88% случаев.

Эти результаты получены благодаря ранней и тщательной первичной хирургической обработке ран, широкого применения гелий-неонового лазерного облучения, наличию специалистов-травматологов, владеющих новыми методами лечения, в том числе внеочагового компрессионного остеосинтеза.

---

## INVESTIGATION OF PRO- AND ANTIOXIDATIVE SYSTEMS' CHANGES IN BLOOD OF PATIENTS WITH PROSTATE TUMOURS

Zibzibadze M., Bochorishvili I., Ramishvili L., Managadze L. Kotrikadze N.

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University Faculty of Exact and Natural Sciences,  
Department of Biology, Faculty of Medicine, Department of Urology*

The quantitative ratio existing between substrates of oxidation, free radical centers, catalysts and antioxidants are responsible for maintenance of lipid peroxidation intensity in a living organism [12]. Its side changes in mentioned ratio stipulate synthesis and accumulation of lipid peroxidation [LP] products. It is known that great number of pathogenic processes, including cancer, are followed by disbalance between pro- and antioxidative systems. First of all this is reflected on LP. As a result diene conjugates - the primary products of peroxidation, cetodienes, trienes (secondary products), MDA and Schiff's bases (the final products) are synthesized.

The products of peroxidation – hydroperoxides are intermediates necessary for synthesis of steroid hormones [8]. So Changes in hormonal homeostasis is the leading factor for development of hormone-dependent tumors (prostate, breast and uterine cancers). On the other hand, significant changes are expectable in functioning of antioxidative system on the background of tumor growth. These changes must be revealed in variations of their quantity and activity. According to mentioned above, the objective of our study was to investigate changes in pro- and antioxidative systems. In particular we have studied LP products (primary, secondary and final) and quantitative changes of main antioxidant of plasma – Cp in blood of BPH, BPH with PING<sub>(3-4)</sub> regions and metastatic Prostate cancer (Pca) patients.

**Materials and methods.** Blood of patients with primary diagnosis of cancer (prostate tumours) from 60 to 75 years old has been investigated. The control group consisted of 15 practically healthy men of the same age. For separation of plasma, blood was centrifuged at  $g=3000$  for 15min. Amount of Cp in plasma was studied according to Ravin's

modified method [3]. For LP products determination the lipid extract was obtained from vein blood and isolated double links were measured at 220nm, diene conjugates – at 232nm, cetodienes and trienes – at 278nm [13]. Content of diene conjugates, cetodienes and trienes was expressed by the ratio of their optical density to the same of isolated double links (232/220; 278/220) to avoid bias. MDA was measured by TBA test at 532nm [11]. Schiff's bases were determined using fluorescence method (spectrophotometer MPF-3) at the range of 380-600nm [9].

**Results and their discussion.** Quantitative studies of initial products of LP, have revealed the tendency of diene conjugates reducing, compared with norm: The control group → BPH → BPH with PING<sub>(3-4)</sub> regions → metastatic PCa (table 1). Amount of diene conjugates in blood of PCa patients was 1.5 times lower compared with the control group. Content of the secondary products of LP (cetodienes and trienes) also decreased in blood of BPH patients (table 1). Level of cetodienes and trienes in blood of patients with BPH with PING<sub>(3-4)</sub> regions was similar to data received with BPH patients, while in blood of metastatic PCa patients amount of cetodienes and trienes sharply decreased (about 5 times), compared with the control group indices, and was 3 times lower than in non-malignant tumor patients.

Quantitative studies of MDA have revealed its increase in blood of BPH patients (table 1). In case of BPH with PING<sub>(3-4)</sub> regions amount of MDA in blood was significantly increased (about 2 times). Its content more sharply (2.5 times) gained in blood of PCa patients, compared with the control group. This indicated to intensification of LP.

Amount of the final product of LP – Schiff's bases raised in lipid extracts in all cases of prostate cancer. Especially

clearly it was expressed in patients with BPH with PING<sub>(3-4)</sub> regions. In case of PCa amount of Schiff's bases prevailed

results of the control group and BPH patients, although its quantitative changes were less expressed (table 1).

Table 1. Changes in the content of lipid peroxidation products in blood of men with prostate tumors

Material for the studies	Isopropanoic phase (1 ml of blood)		MDA (Mol/ml)	Schiff's bases (rel. un.)
	diene conjugates E <sub>232</sub> / E <sub>220</sub>	cetodienes and trienes E <sub>278</sub> /E <sub>220</sub>		
Control group	1,714±0.050	0,904±0.02	0,0525 · 10 <sup>-5</sup>	7±0.9 P > 0,05
BPH	1,357±0.001 P < 0,05	0,61±0.05 P < 0,05	0,0915 · 10 <sup>-5</sup>	16,6±1,5 P > 0,05
BPH with PING <sub>(3-4)</sub> regions	1,271±0.001 P < 0,05	0,6±0.05 P < 0,05	0,1017 · 10 <sup>-5</sup>	32,3±1,8
Metastatic Pca	1,1±0.020 P < 0,05	0,2±0.04 P > 0,05	0,1250 · 10 <sup>-5</sup>	18,66±0,5

All values are expressed as means ± SEM; p value is given vs control group;  
N=15 (number of patients in each group), the patients and controls age was 60-75 years

Significant changes were mentioned in the amount of antioxidant Cp. Experimental results have demonstrated that in case of BPH concentration of Cp remained at usual level in plasma in 70% of patients, and the mean value

of Cp concentration approached the upper level, making 32.9±1.61mg%. In blood of malignant prostate patients concentration of Cp sharply increased (2 times) and was 54.27±7.22mg% (table 2).

Table 2. Quantitative changes of Cp in plasma of men with prostate tumors

material for the studies	Cp in plasma, mg%	Cp, microgram/ mg protein	MDA nm/mg protein	correlation Cp / MDA r*
Control group	25,55±1,22	2,28±0, 19	10,98±1, 06	-
BPH	32,09±1,61 P < 0,01	2,31±0,24	12,60±1,86	0, 75
Metastatic PCa	54,27±7,22 P < 0,001	5,44±1, 35	15,11±2, 95	0, 90

All values are expressed as means ± SEM; p value is given vs control group;  
N=15 (number of patients in each group), the patients and controls age was 60-75 years; \* coefficient of correlation

Correlation between the parameters of pro- and antioxidative systems, MDA and Cp has been also investigated in blood plasma of BPH and PCa patients. The positive correlation was revealed between these parameters, which was especially clear in case of metastatic PCa (table 2).

So, the experimental work has demonstrated significant quantitative changes in pro- and antioxidative systems in cases of different type prostate cancers. This is the indication to physiological disbalance, while usually these systems are physiologically balanced.

We suppose, that the tendency of decrease of diene conjugates was stipulated by their lability and easy change [10]. Decline of diene conjugates in blood is in accordance with the amount of cetodienes and trienes. In particular this tendency was revealed in both types of prostate cancer (table 1). It is known that diene conjugates, cetodienes and trienes are intermediators, taking part in synthesis of MDA – one of the products of LP. This may explain intensification of MDA synthesis, which was mentioned in BPH patients (table 1). More significant rise of MDA in case of PCa is indication to

already existing malignant tumour and points to the gravity of disease, confirmed also by clinical indices (PSA, microanatomical analysis). Thus, obtained results demonstrate that activation of LP took place in case of prostate cancers, which was expressed by decrease of toxic substances, like diene conjugates, cetodienes and trienes in plasma, and in MDA accumulation correspondingly.

It is known that MDA reacts with  $-NH_2$  groups of proteins, free amino acids and amino-containing phospholipids, producing Schiff's bases [6]. Increase of Schiff's bases in lipid extract was discovered in case of BPH and BHP with PING<sub>(3-4)</sub> regions (table 1). This effect may be conditioned by intensification of LP or by increase of amino-containing phospholipids (phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, phosphatidylcholine) in blood lipid fraction [2]. Enhancement of Schiff's bases may take place also on the background of inflammation, which is confirmed by the clinical data [7].

Abating of Schiff's bases in case of PCa, compared with BPH (table 1), may be induced by decrease of amino-containing phospholipids, on the one hand, and by diminishment of native albumin's deal in blood plasma proteins and enhancement of modified forms of albumin, in case of PCa [1].

Clear rise of Cp – one of the main antioxidants of blood plasma (table 2), may be the result of estradiol increase and testosterone amount, which affect the biosynthesis of Cp [5]. Here must be mentioned, that the mechanism of testosterone influence on the content of Cp in blood is still unclear. It may be supposed, that change of the hormonal homeostasis, which occurs in case of prostate cancer, is one of the factors affecting the biosynthesis of Cp. On the other hand, Cp, as endogenous antioxidant, belongs to acute phase proteins, and its concentration in blood increases in case of various pathologies [4]. Thus, abundance of Cp content in blood in case of PCa may be caused by high demand for Cp, as for endogenous antioxidant in case of malignant tumour. These reactions may be considered as compensative-adaptive reactions of organism directed against the malignant transformation. It is proved by positive correlation [r] revealed between Cp and MDA, in cases of both types of prostate tumour (table 2).

Thus, in prostate tumour patients intensification of LP is clearly expressed and there take place accumulation of its final products. The mentioned occurs on the background of changes of the antioxidative system. In our investigations these processes were revealed by sharp increase of Cp content – the main antioxidant of plasma. Both these facts express disbalances of the anti- and prooxidative systems of organism in case of prostate gland malignant transformation.

## REFERENCES

1. Bochorishvili I., Arcivadze Kh., Tabatadze N., et al. Polyacrilamide gel separation of the blood plasma proteins in the men with prostate tumors. Proc.Georg.Acad.Science. Biol.ser.A. 2004; 30 (2): 161-168.
2. Bochorishvili I., Arcivadze Kh., Abashidze N., Alibegashvili M., et al. Investigation of lipid spectrum in blood of men with prostate tumour. Proc.Georg.Acad.Science. Biol.ser.A. 2003; 29 (5-6): 565-573.
3. Bestujeva C.V., Kolb V.T. Determination of ceruloplasmin activity by the modified method of Ravin in blood serum. In: "Clin Bioch". Minsk: 1976; 219-20.
4. Giurgea N., Constantinescu MI, Stanciu R, et al. Ceruloplasmin - acute-phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. Med.Sci.Monit. 2005; 11(2): 48-51.
5. Healy J., Tipton K. Ceruloplasmin and what it might do? J Neural Transm 2007; 114: 777-781.
6. Kontorshchikova K.N., Julina N. I., Runova A.A. Evaluation of effectiveness of preparation „Bioskan+“ in patients of gerontological center. Stat. Med. Acad. Nizh. Novg. 2003; 5-8.
7. Leontjev I.G. Lipid peroxidation and cation proteins' content in the therapy of chronic ureteric prostatitis by magnetic-laser stimulation. Academic dissertation 2006; 11-12.
8. Lieberman S., Kaushik G. Other conceivable renditions of some of the oxidative processes used in the biosynthesis of steroid hormones. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006; 101(1): 31-41.
9. Meerson F.Z., Kagan B.F., Rojitskaya I.I. Activation of lipid peroxidation in emotive-painful stress. Bulett. Exp. Med. 1979; 10: 404-406.
10. Nagler L.G., Lankin V.Z., Kozachenko A.I., Gurevich S.M. Rate of Free-Radical Oxidation of C<sub>18</sub> Diene and Triene Fatty Acids in Aqueous Micellar Solutions and Effectiveness of  $\beta$ -Carotene as an Inhibitor of Their Oxidation. Biochemistry 2003;68 (2): 203-208.
11. Pachenko L.F., Gerasimov L.M., Nozdracheva L.I., Korjakina G.A. Accumulation of MDA in isolated liver of rat. Vopr Med Chim 1974; 20: 321-32.
12. Vladimirov Yu.A. Free Radicals in Biological Systems. Sor. Obr. J. 2000; 12: 13-19.
13. Volchegorskii I.A., Namilov A.G., Yarovinskii B.G. Confrontation of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptan-isopropanoic extracts of blood. Vopr. Med. Khim. 1989; 1: 127-131.

## SUMMARY

### INVESTIGATION OF PRO- AND ANTIOXIDATIVE SYSTEMS' CHANGES IN BLOOD OF PATIENTS WITH PROSTATE TUMOURS

**Zibzivadze M., Bochorishvili I., Ramishvili L., Managadze L. Kotrikadze N.**

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University Faculty of Exact and Natural Sciences, Department of Biology, Faculty of Medicine, Department of Urology*

Great number of pathogenic processes, including cancer, are followed by disbalance between pro- and antioxidative systems. This is reflected on lipid peroxidation (LP).

As a result diene conjugates - the primary products of peroxidation, cetodienes, trienes (secondary products), malondialdehyde (MDA) and Schiff's bases (the final products) are synthesized. Significant changes are expected in functioning of antioxidant system on the background of tumour growth. The aim of the study was to investigate changes in the content of primary, secondary and final LP products and quantitative changes of main antioxidant of plasma – Ceruloplmsin (Cp) in blood of patients with prostate tumors (benign prostate hyperplasia (BPH), benign prostate hyperplasia with PING<sub>(3-4)</sub> regions and metastatic prostate adenocarcinoma (PCa).

The tendency of diene conjugates reducing has been revealed compared with norm: The control group → BPH → benign prostate hyperplasia with PING<sub>(3-4)</sub> regions → metastatic PCa. Level of cetodienes and trienes was sharply decreased in case of PCa. MDA content was increased in all cases we had studied, but it was significantly increased in benign prostate hyperplasia with PING<sub>(3-4)</sub> regions and PCa. Amount of Schiff's bases raised in lipid extracts in all cases of prostate cancer, especially in patients with benign prostate hyperplasia with PING<sub>(3-4)</sub> regions. Concentration of Cp was sharply increased in blood plasma of patients with malignant tumour.

Strong intensification of LP in prostate cancer patients and accumulation of its final products occurs on the background of changes of the antioxidant system. This fact was revealed by sharp increase of Cp content in blood plasma of the patients. Both facts express disbalances of the anti- and prooxidative systems of organism in case of prostate gland malignant transformation.

**Key words:** prostate tumors, lipid peroxidation products, ceruloplasmin.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЕНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ПРОСТАТЫ

**Зибзибадзе М.Г., Бочоришвили И.А., Рамишвили Л.Р., Манагадзе Л.Г., Котрикадзе Н.Г.**

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

Нарушение баланса между про- и антиоксидантными системами сопровождается ряд патологических процессов, в том числе опухолевый рост. В первую очередь это отражается на перекисидации липидов (ПОЛ), в результате чего образуются первичные, вторичные, и конечные продукты. На фоне опухолевого роста значительные изменения ожидаются в функционировании антиоксидантной системы. Целью исследования явилось изучение количественных изменений продуктов перекисидации липидов и основного антиоксиданта плазмы крови церулоплазмينا (Цп) в крови больных доброкачественной гиперплазией простаты (ВРН), доброкачественной гиперплазией простаты PING<sub>(3-4)</sub> участками и метастатической аденокарциномой простаты (РСа).

В крови пациентов с опухолями простаты обнаруживается резкая интенсификация процессов ПОЛ и накопление его конечных продуктов. Указанное происходит на фоне изменений в антиоксидантной системе, что проявляется в резком повышении основного антиоксиданта плазмы крови - Цп, особенно в случае РСа. Указанные факты свидетельствуют о нарушении баланса между про- и антиоксидантными системами крови при опухолевой трансформации простаты.

---

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ К ТАРОМЕНТИНУ ПРИ АГРЕССИВНЫХ ФОРМАХ ПАРОДОНТИТА

**Ивериели М.В., Абашидзе Н.О., Гогшвили Х.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапевтической стоматологии; Грузино-немецкий центр дентальной имплантации „НВИ-dent“*

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении воспалительной природы пародонта, проблема лечения различных форм пародонтита по сей день остается

актуальной проблемой, особенно при агрессивной форме этого заболевания – быстро прогрессирующем пародонтите (БПП) [1,2,4]. Известно, что в молодом

возрасте (20-35 лет) происходит массивное разрушение костной ткани и потеря зубов за короткий промежуток времени (3,5 года). Заболевание тяжело отражается также на общем состоянии организма, нарушается процесс пищеварения, меняется психогенный статус, организм сенсibiliзуется и т.д. [2,4,6].

Установлено, что в развитии БПП основная роль принадлежит микробному фактору и иммунным механизмам [4-6]. Поэтому, одним из наиболее эффективных средств лечения являются антибиотики и противогрибковые препараты. Следовательно, определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам заслуживает внимания как с научной, так и практической точек зрения.

Одним из антимикробных препаратов нового поколения является тароментин. Тароментин производится польской фирмой «Polfa Tarchomin». Препарат характеризуется широким спектром антимикробного действия. Одна таблетка препарата в 625 мг содержит 500 мг амоксицилина и 125 мг ингибитора β-лактамазы – клавулановую кислоту. Тароментин губительно действует на грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии. При легкой и средней формах заболевания назначается 1 таблетка тароментина два раза в день, непосредственно во время еды, либо после еды. При тяжелой форме – три раза в день. Тароментин противопоказан при повышенной чувствительности к другим препаратам группы пенициллина и инфекционном мононуклеозе. С осторожностью следует назначать препарат во время беременности и в период лактации.

Исходя из всего вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение чувствительности микроорганизмов, выделенных и идентифицированных из пародонтальных карманов у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом к тароментину.

**Материал и методы.** Нами наблюдались 95 пациентов с БПП в возрасте от 21 до 35 лет. Из них 50 (52,63±3,62) женщин и 45 (47,36±3,62) мужчин. Пациенты находятся на учете в департаменте терапевтической стоматологии ТГМУ и в Грузино-немецком центре дентальной имплантации «NBI-dent».

Всем пациентам проводилось обследование по разработанной нами схеме: 1) сбор анамнеза; 2) осмотр лица и полости рта; 3) определение клинических индексов; 4) рентгенологическое исследование; 5) одонтопародонтография; 6) общий и биохимический анализ крови; 7) в случае необходимости - обследование у врачей других специальностей; 8) микробиологическое исследование.

Микробиологическое исследование проводилось в учебной и научно-практической лаборатории микробиологии и биотехнологии ТГМУ до начала

лечения и непосредственно после него. Для видовой идентификации микроорганизмов использовались ныне действующие инструкции, среды и реактивы, предусмотренные этими инструкциями. Чувствительность идентифицированных видов изучалась методом диффузии препарата в агаре [3,7].

При изучении микрофлоры пародонтальных карманов обследуемых нами 95-и пациентов выделены и идентифицированы 183 штамма. Из них наиболее часто встречался *Porphyromonas gingivalis*, который высеялся у 83-х из 95-и пациентов, (87,36±2,06). *Prevotella intermedia* высеялся у 31-го пациента (32,6±2,750), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – у 23-х (24,2±2,050); *Bacteroides forsythus* – у 19-и (20,0±2,360); *Treponema denticola* – у 16-и (16,84±2,190), а *Candida* высеялся у 11-и (11,57±1,80) пациентов (диаграмма 1).

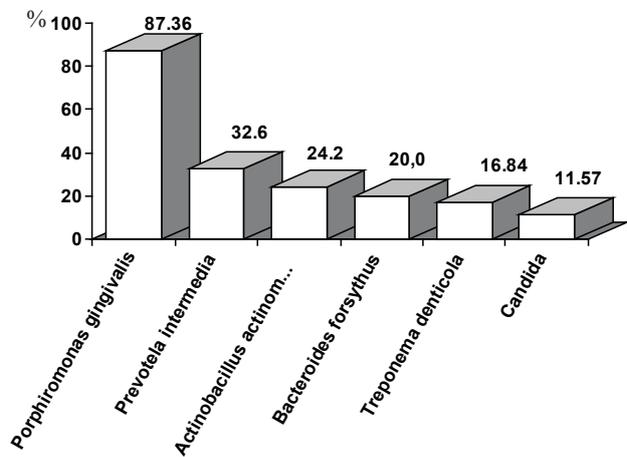


Диаграмма 1. Показатели встречаемости пародонтальных маркеров у пациентов с БПП

Была определена чувствительность всех штаммов к тароментину. Установлено, что из идентифицированных 183-х маркеров к указанному препарату чувствительными являются 134, т.е. 77,9±1,89. Выделенные пародонтальные маркеры по признаку чувствительности распределились в следующей последовательности: из 83-х идентифицированных штаммов *Porphyromonas gingivalis* чувствительными к тароментину оказались 64 т.е. 37,2±1,06 от общего количества. Из 31-го штамма *Prevotella intermedia* - 24, т.е. 13,95±1,85 от общего количества; Из 23-х штаммов *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – 18, т.е. 10,47±1,05 от общего количества; из 19-и штаммов *Bacteroides forsythus* – 15, т.е. 8,7±1,86 от общего количества; из 16-и штаммов *Treponema denticola* – 13, т.е. 7,84±1,09 от общего количества. Таким образом, из 172-х идентифицированных пародонтальных маркеров устойчивыми к тароментину оказались только 38, т.е. 22,1±1,89 (диаграмма 2). Как известно, при БПП микрофлора пародонтальных карманов в большинстве случаев устойчива к антибиотикам [1,2,6], поэтому указанный показатель является весьма значимым.

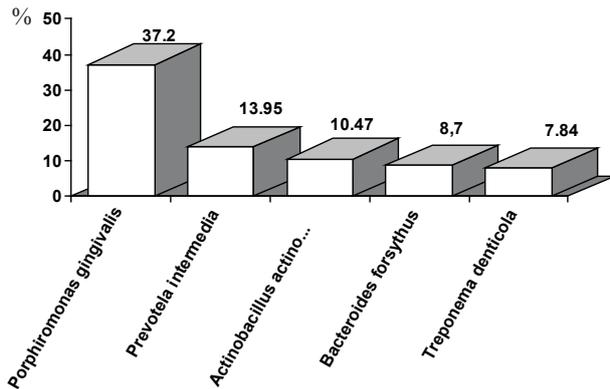


Диаграмма 2. Показатель чувствительности пародонтальных маркеров к тароментину у пациентов с БПП

Таким образом, в результате проведенных нами исследований установлено, что антибиотикочувствительность пародонтальных маркеров к тароментину довольно высока, что дает нам право успешно применять тароментин в комплексном лечении быстро прогрессирующего пародонтита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гогишвили Х.Б. Современные аспекты диагностики и лечения быстро прогрессирующего пародонтита. Автореф. дисс... канд. мед. наук. (на груз. языке). Тбилиси: 2005; 47.
2. Безрукова И.В., Грудянов А.И. Агрессивные формы пародонтита. М.: 2002; 128.
3. Борисов Л.Б., Фрейдлин И.С. Микробиология и иммунология в стоматологии. М.: 1997.
4. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение. Руководство для врачей. М.: 2004; 287.
5. Грудянов А.И. Пародонтология - избранные лекции. М.: 2004; 13-26.
6. Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: 2001; 138-165.
7. Медицинская микробиология (Под ред. Покровский). М.: 2002; 73-158.
8. Ainamo A., Ainamo J. Location of the mucogingival junction 18 years after apically repositioned flap surgery. J. Clin. Periodontology 2004; 19: 49-52.
9. Lindhe J. Textbook of Clinical Periodontology. Copenhagen: 2004.

## SUMMARY

### MARKERS OF PERIODONTAL DISEASES AND SENSITIVITY TO TAROMENTINE IN PTIENTS WITH AGGRESSIVE PERIODONTITIS

Iverieli M., Abashidze N., Gogishvili Kh.

Tbilisi State Medical University, Department of Therapeutical Stomatology; The Georgian-German Centre of Dental Implantation «HBI-dent»

The aim of the research was to study sensitivity of

specific microorganisms from the periodontal pockets of patients with rapidly progressive periodontal disease to Taromentine.

95 patients aged 21 to 35 years (50 women (52,6±33,62) and 45 men (47,36±3,62)) with rapidly progressive form of periodontal disease were observed.

*Porphyromonas gingivalis* was identified in 83 out of 95 patients (87,36±2,06). *Prevotella intermedia* – in 31 patients (32,6±2,750); *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – in 23 patients (24,2±2,050); *Bacteroides forsythus* – in 19 patients (20,0±2,360); *Treponema denticola* – in 16 patients (16,84±2,190); *Candida* – in 11 patients (11,57±1,80).

The sensitivity of all cultures to Taromentine was investigated: 134 (77,91,89) out of 183 identified markers demonstrated sensitivity to Taromentine. Demonstrated sensitivity to Taromentine: 64 (37,2±1,06) out of 83 identified cultures of *Porphyromonas gingivalis*, 24 (13,95±1,85) out of 31 identified cultures of *Prevotella intermedia*, 18 (10,47±1,05) out of 23 identified cultures of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, 15 (8,7±1,86) out of 19 identified cultures of *Bacteroides forsythus*, and 13 (7,84±1,09) out of 16 identified cultures of *Treponema denticola*. Totally 38 (22,1±1,59) out of 172 identified periodontal markers demonstrated resistance to Taromentine.

The results of analysis showed that Taromentine could be recommended in complex treatment of periodontal diseases.

**Key words:** progressive periodontal disease, periodontal markers, sensitivity to Taromentine.

## РЕЗЮМЕ

### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ К ТАРОМЕНТИНУ ПРИ АГРЕССИВНЫХ ФОРМАХ ПАРОДОНТИТА

Iverieli M.B., Abashidze N.O., Gogishvili X.B.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапевтической стоматологии; Грузино-немецкий центр дентальной имплантации „HBI-dent“

Целью нашего исследования явилось изучение чувствительности к тароментину микроорганизмов, выделенных и идентифицированных из пародонтальных карманов у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом.

Для реализации поставленной цели были исследованы

95 пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом (БПП) в возрасте от 21 до 35 лет, находящихся на учете в департаменте терапевтической стоматологии ТГМУ и в Грузино-немецком центре дентальной имплантации «НВІ-dent». Из них 50 (52,63±3,62) женщин и 45 (47,36±3,62) мужчин.

При изучении микрофлоры пародонтальных карманов обследованных нами пациентов были выделены и идентифицированы 183 штамма. Из них наиболее часто встречался *Porphyromonas gingivalis*. Указанный штамм высеялся у 83-х из 95-и пациентов, т.е. 87,36±2,06. *Prevotella intermedia* высеялся у 31-го пациента (32,6±2,750), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – у 23-х (24,2±2,050); *Bacteroides forsythus* – у 19-и (20,0±2,360); *Treponema denticola* – у 16-и (16,84±2,190), а *Candida* высеялся у 11-и (11,57±1,80) пациентов.

Была определена чувствительность всех штаммов к тароментину. Установлено, что из идентифицированных

183-х маркеров к указанному препарату чувствительными являются 134, т.е. 77,9±1,89.

Из 83-х идентифицированных штаммов *Porphyromonas gingivalis* чувствительными к тароментину оказались 64, т.е. 37,2±1,06 от общего количества. Из 31-го штамма *Prevotella intermedia* – 24, т.е. 13,95±1,85 от общего количества; Из 23-х штаммов *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – 18, т.е. 10,47±1,05 от общего количества; из 19-и штаммов *Bacteroides forsythus* – 15, т.е. 8,7±1,86 от общего количества; из 16-и штаммов *Treponema denticola* – 13, т.е. 7,84±1,09 от общего количества. Таким образом, из 172-х идентифицированных пародонтальных маркеров устойчивыми к тароментину оказались только 38, т.е. 22,1±1,89.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований установлено, что антибиотикочувствительность пародонтальных маркеров к тароментину довольно высока, что дает нам право рекомендовать применение тароментина в комплексном лечении БПП.

---

## ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА ФЕНОВИНА И ИММУНОМОДУЛЯТОРА УНА ДЕ ГАТО НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

Гогебашвили Н.Н., Джаши Л.М., Датунашвили И.В., Инцкирвели Н.А., Кипарондзе Л.И.

*Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе; Тбилисский государственный медицинский университет*

В последние годы большое число исследований проводится в направлении поисков путей лечения и восстановления ткани при пародонтите. Для разработки эффективного лечения необходимо установление молекулярных механизмов функциональных и структурных нарушений в тканях пародонта.

Ткани пародонта подобно другим тканям живого организма постоянно обновляются; процесс обновления осуществляется в результате строго регулируемой последовательности процессов пролиферации, созревания и дифференциации клеток. Среди регуляторных механизмов особое место принадлежит редокс-зависимым механизмам. Редокс-система клетки значимое влияние оказывает на активацию ядерных факторов и клеточный гомеостаз, однако, сама зависит от интенсивности и характера клеточного метаболизма. Хорошо изучена роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний полости рта [1,4]. Однако,

механизмы и причины активации этих процессов и их роль в жизнедеятельности тканей пародонта по сей день до конца не исследованы. Решение этих вопросов особенно важно для разработки эффективных патогенетически обоснованных средств лечения пародонтита.

Целью исследования явилась оценка терапевтического эффекта антиоксидантного препарата феновина и иммуномодулятора уна де гато (*Una de gato*) при пародонтите.

**Материал и методы.** Исследовалось содержание реактивных соединений азота, кислорода и липидов в слюне, крови и ткани десен 60-и больных пародонтитом средней тяжести. Больные были разделены на 2 группы (по 30 в каждой). Пациенты I группы лечились по традиционной схеме, больные II группы дополнительно лечились препаратами, обладающими иммуномодуляторной и антиоксидантной активностью. С этой

целью были использованы феновин и уна де гато. В контрольной группе забор слюны и крови производился у практически здоровых добровольцев, ткань десны забиралась после удаления зуба с согласия пациента, у которого не наблюдались признаки, характерные для пародонтита (по 20 лиц в каждом случае).

Содержание реактивных соединений азота (NO), кислорода ( $O_2^-$ ) и липидов (LOO $\cdot$ ) в слюне, крови и ткани десен больных пародонтитом определяли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием соответствующих спин-меток (диэтилдитиокарбамата (DETC), 5,5 димети-1-пролин-IV-оксид (DMPO) и  $\alpha$ -фенил-*tert*-бутилнитрон (PBN) (Sigma)). Для определения супероксидрадикалов образцы крови, слюны и ткани десны незамедлительно после забора инкубировались с DMPO (дозой 50 mM на 1 мл жидкости) в течение 3-х минут при комнатной температуре.

Для определения содержания свободного оксида азота исследуемая ткань (слюна, кровь, десна) инкубировалась с раствором DETC дозой 10 мг на 0,5 мл жидкости с  $Fe^{2+}$ -цитратом, 0,5 мг  $FeSO_{4+} \cdot 6H_2O$  + 2,5 мг цитрата натрия и 0,5 мл крови [2,3]. С целью определения содержания LOO $\cdot$  исследуемый материал (слюна, кровь, десна) инкубировали с раствором PBN дозой 50 mM на 0,5 мл жидкости [5].

Сигнал ЭПР комплексов  $NO-Fe^{2+}-(DETC)_2$ , DMPO-OH и PBN-LOO адуктов регистрировали на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия) при температуре жидкого азота.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице приведены данные об изменении содержания реактивных соединений азота, кислорода и липидов в слюне, крови и ткани десен больных пародонтитом до и после лечения комплексом препаратов феновин и уна де гато.

Таблица. Показатели содержания реактивных соединений азота, кислорода и липидов в слюне, крови и ткани десен больных пародонтитом до и после лечения комплексом препаратов феновин и уна де гато

		Число пациентов	NO	$O_2^-$	LOO $\cdot$
слюна	контроль	20	12,0 $\pm$ 0,5	-	-
	до лечения	60	20,3 $\pm$ 0,8*	2,8 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,8
	после традиционного лечения	30	18,9 $\pm$ 0,8*	2,0 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 0,8
	после комплексного лечения	30	17,4 $\pm$ 0,8*	0,9 $\pm$ 0,9**	2,3 $\pm$ 0,5**
кровь	контроль	20	19,0 $\pm$ 0,9	-	-
	до лечения	60	29,3 $\pm$ 1,8*	4,8 $\pm$ 0,6	6,0 $\pm$ 0,8
	после традиционного лечения	30	27,3 $\pm$ 1,8*	3,6 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,8
	после комплексного лечения	30	22,9 $\pm$ 0,6*, **	2,9 $\pm$ 0,5**	3,3 $\pm$ 0,5**
десна	контроль	20	9,0 $\pm$ 0,9	-	-
	до лечения	60	4,3 $\pm$ 0,7*	1,8 $\pm$ 0,6	6,0 $\pm$ 0,8
	после традиционного лечения	30	4,9 $\pm$ 0,7*	1,2 $\pm$ 0,6	5,0 $\pm$ 0,8
	после комплексного лечения	30	6,9 $\pm$ 0,7*, **	0,9 $\pm$ 0,2*	3,0 $\pm$ 0,5*

примечания: \* - статистически достоверные изменения по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ );

\*\* - статистически достоверные изменения по сравнению с нелечеными пациентами ( $p < 0,001$ )

Согласно данным, приведенным в таблице содержание свободного NO увеличивается в слюне и крови, однако уменьшается в ткани десны. В тоже время, в слюне, крови и ткани десны пациентов с пародонтитом регистрируются интенсивные ЭПР сигналы супероксидрадикалов ( $O_2^-$ ) и липопероксидов (LOO $\cdot$ ), что указывает на интенсификацию процессов свободнорадикального окисления у больных пародонтитом как в ротовой полости, так и во всем организме.

разования реактивных форм кислорода указывает, что усиленный синтез NO, по всей вероятности, обусловлен вследствие индуцированной окислительным стрессом усиленной экспрессии индуцибельной NO-синтазы. Повышению содержания NO в слюне способствует также увеличение активности нейрональной NO-синтазы в слюнных железах под действием высоких концентраций метахолина и субстанции P, интенсивно секретируемых во время пародонтита.

Увеличение содержания свободного оксида азота в слюне и крови пациентов на фоне интенсивного об-

Парадоксально снижение содержания свободного NO в ткани десны больных с пародонтитом по сравнению

с контролем. Этот феномен может быть обусловлен биологической деградацией оксида азота (трансформацией в пероксинитрит) в условиях характерной для пародонтита интенсификацией окислительного стресса в полости рта. К тому же, согласно результатам исследований ряда авторов [1,4], при пародонтите в ткани десен происходит нитрозилирование митохондриальных электронно-транспортных белков, что, с одной стороны, способствует снижению содержания свободного оксида, а с другой – подавлению интенсивности митохондриального дыхания, энергогенеза, развитию ишемии в тканях полости рта, что, в свою очередь, способствует инициации деструктивных процессов и прогрессированию пародонтита. Таким образом, можно заключить, что при пародонтите замыкается порочный круг процессов, вызванных окислительным стрессом, иницируемым бактериальной интервенцией, что способствует прогрессированию деструкции тканей пародонта.

Исходя из вышесказанного, для успешного лечения пародонтита необходимо использование препаратов, обладающих антиоксидантной, иммуномодуляторной активностью.

Исходя из вышеизложенного, мы использовали препарат феновин, синтезированный в Грузии из биоактивных фенольных соединений (флавоноиды, фенолпропаноиды, резвератрол красного винограда), который характеризуется антиоксидантной гиполипидемической, тромболитической, антиоксидантной, фибринолитической активностью.

Уна де гато является действующим на клеточный иммунитет мощным комплексным иммуномодулятором растительного происхождения. Для него характерны высокая терапевтическая эффективность и разносторонние биорегуляторные эффекты при острых и хронических воспалительных процессах бактериальной, вирусной и микозной этиологии. В первую очередь, это проявляется в его иммуномодуляторной активности при иммунодефицитных состояниях различной этиологии. В результате электрофильной связи с рецепторами, расположенными на мембране клеток, он вызывает активацию соответствующих субпопуляций Т-лимфоцитов и восстановление их соотношения. Кроме этого, он усиливает реакции фагоцитоза, функции надпочечников, выработку интерферона, выделяет яды из организма и др. [6].

Препарат феновин в комплексе с иммуномодулятором уна де гато способствует снижению интенсивности окислительного стресса в организме пациентов, что проявляется в снижении содержания супероксидрадикалов в исследуемых тканях, и способствует уменьшению степени деструктивных процессов тканей ротовой

полости, о чем свидетельствует снижение содержания липопероксидов – продуктов перекисного окисления клеточных мембран. На фоне относительной нормализации окислительного метаболизма в организме пациентов наблюдается восстановление активности NO-синтазной системы, что проявляется в изменении интенсивности ЭПР сигналов спин-меченного оксида азота (приближаются к контрольным значениям). Следует отметить, что на фоне только традиционного лечения изменения интенсивностей изученных парамагнитных центров по сравнению с контрольной группой незначительны.

Таким образом, следует заключить, что комбинированное лечение больных пародонтитом препаратами, обладающими антиоксидантной и иммуномодуляторной активностью, способствует длительной ремиссии заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., Ванин А.Ф., Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление ее физико-химическом и физиологическом уровнях. Биофизика 1997;3: 687-692.
2. Кипиани Н., Саникидзе Т. О роли оксида азота в патогенезе пародонтита. International Journal on immunorehabilitation. 2001; 3 (3): 125-126.
3. Beltran B., Mathur A., Duchon M., Erusalimsky J.D., Moncada S. PNAS. The effect of nitric oxide on cell respiration: A key to understanding its role in cell survival or death. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(26):14602-7
4. Kipiani N., Oejonikidze Z., Sanikidze T., Delibashvili D. Electron paramagnetic centres of oral tissues during acute parodontitis. Scientific articles of TSSU 1999; 333-383.
5. Tabatabaie T, Kotake Y, Wallis G, Jacob JM, Floyd RA. Spin trapping agent protects against the onset of drug-induced insulin-dependent diabetes mellitus. FEBS Lett. 1997; 407(2):148-52.
6. NOSP от А. до Я. Справочник. М.: 2002; вып. 4: 129.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF ANTIOXIDANT PHENOVIN AND IMMUNOMODULATOR UNADEGATO ON FREE RADICAL OXIDATION AT PARODONTITIS

Gogebashvili N., Jashi L., Kiparoidze L., Datunashvili I., Intskirveli N.

*P. Shotadze Tbilisi Medical Academy; Tbilisi State Medical University*

The aim of the research: detection of changes in free radical oxidation at treatment of parodontitis with combination of preparations - antioxidant Phenovin and immunomodulator Una de gato. Reactive compounds of nitrogen, oxygen and lipids in saliva, blood and gingival tissue of patients suffer-

ing from moderate form of parodontitis has been studied by means of the electronic paramagnetic resonance (EPR) method and spin-traps (DETC, DMPO, PBN - Sigma).

In patients with parodontitis content of free NO in saliva and blood increases, while in gingival tissue – decreases. In saliva, blood and gingival tissue of patients intense EPR signals of superoxidradicals ( $O_2^-$ ) and lipoperoxides ( $LOO^-$ ) has been revealed indicating intensification of processes of lipid peroxidation in oral cavity, as well as in whole organism of patient. Exaggerated synthesis of NO in saliva and blood of patient is determined by high- expression of inducible NO-synthase triggered by oxidative stress, and increased activity of neuronal NO-synthase in saliva as a result of high concentrations of metacholine and P substance intensely secreted at parodontitis. Decreased content of free NO in gingival tissue of patients with parodontitis compared to control is the result of biological degradation of nitric oxide (conversion of NO into peroxinitrite on the background of intense oxidative stress in oral cavity) and nitrosylation of mitochondrial electron transport proteins of gingival tissue

(characteristic for parodontitis) with further decrease in content of free oxide, suppression of intensity of mitochondrial respiration, energogenesis, development of ischemia in oral tissue leading to further initiation of destructive processes and progression of parodontitis. Treatment with combination of preparations - Phenovin and Una de gato decreased intensity of oxidative stress in organism of patients and reduced destructive processes of tissues in oral cavity. Relative normalization of oxidative metabolism in organism, restoration of NO-synthase system activity (intensity of EPR signals of spin-trapped nitric oxide and lipoperoxide radicals approach to control data) has been observed.

It is concluded that combined treatment of patients suffering from parodontitis using preparations of antioxidant and immunoregulatory activity results in long-term remission of disease.

**Key words:** free radical oxidation, parodontitis, Phenovin, immunomodulator Una de gato, antioxidant, immunoregulatory activity.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА ФЕНОВИНА И ИММУНОМОДУЛЯТОРА УНА ДЕ ГАТО НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

Гогебашвили Н.Н., Джаши Л.М., Датунашвили И.В., Инцкирвели Н.А., Кипарондзе Л.И.

*Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе; Тбилисский государственный медицинский университет*

Целью исследования явилась оценка терапевтического эффекта антиоксидантного препарата феновина и иммуномодулятора уна де гато (Una de gato) при пародонтите. Исследовалось содержание реактивных соединений азота, кислорода и липидов в слюне, крови и ткани десен больных пародонтитом средней тяжести посредством метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием соответствующих спин-меток (DETC, DMPO и PBN (Sigma)). Содержание свободного оксида азота (NO) увеличивается в слюне и крови, но уменьшается в ткани десны больных пародонтитом; в слюне, крови и ткани десны пациентов регистрируются интенсивные ЭПР сигналы супероксидрадикалов ( $O_2^-$ ) и липопероксидов ( $LOO^-$ ), что указывает на интенсификацию процессов свободнорадикального окисления как в ротовой полости, так и во всем организме больных пародонтитом. Усиленный синтез NO в слюне и крови пациентов обусловлен индуцированной окислительным стрессом усиленной экспрессией индуцибельной NO-синтазы и увеличением активности нейрональной NO-синтазы в слюнных железах под действием высоких концентраций метахолина и субстанции P, интенсивно секретируемых во время

пародонтита. Снижение содержания свободного NO в ткани десны больных пародонтитом по сравнению с контролем является следствием биологической деградации NO (трансформацией в пероксинитрит в условиях интенсивного окислительного стресса в полости рта) и нитрозилирования митохондриальных электронно-транспортных белков ткани десен (характерного для пародонтита) с последующим снижением содержания свободного оксида, подавлением интенсивности митохондриального дыхания, энергогенеза, развитием ишемии в тканях полости рта, что способствует дальнейшей инициации деструктивных процессов и прогрессированию пародонтита. Препараты феновин и уна де гато способствуют снижению интенсивности окислительного стресса в организме пациентов и уменьшению степени деструктивных процессов в тканях ротовой полости: наблюдается относительная нормализация окислительного метаболизма в организме пациентов, восстановление активности NO-синтазной системы (интенсивность ЭПР сигнала спин-меченного оксида азота супероксид и липопероксид радикалов приближается к контрольным значениям).

## SALT-SENSITIVITY IN NORMOTENSIVE ELDERLY

Simonia G., Andronikashvili I., Basishvili N.

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

The relationship between dietary salt intake and the development of hypertension has been the subject of passionate, continuing debate for decades. Age has been found to be related to salt sensitivity of blood pressure in the majority of studies [9]. In the large epidemiological INTERSALT study, [4] the relationship between sodium excretion and blood pressure was most notable when examined on the basis of age. The distribution of salt sensitivity and resistance in normal and hypertensive subjects is bell shaped (Gaussian distribution) and in both the proportion of individuals who become salt sensitive, increases with age [7,8]. Up to now little has known about mechanisms of salt sensitivity as well as causes of increasing frequency of salt-sensitivity and its distribution in elderly population [6]. Data regarding activation of renin-angiotensin-aldosterone system in the elderly are quite controversial and remain to be clarified. Number of studies showed increased plasma rennin activity (PRA) while others indicate decreased renin levels [1,3].

Numerous methods of assessment of salt sensitivity [1-3,8] are mostly based on changes in mean arterial pressure (MAP) after being on various salt diets (low, normal and high salt intake). Most of the salt sensitivity study protocols imply administration a low (9 to 80 mmol/day) sodium diet for 4 to 14 days, followed by a high (220 to 300 mmol/day) sodium intake for 4 to 14 more days. If MAP increases more than 3 mmHg, a person is considered to be salt sensitive.

Based on aforementioned, the study aimed to assess salt-sensitivity in normotensive young and elderly men. and assess their renin profile.

**Material and methods.** Salt sensitivity was assessed in normotensive (blood pressure < 139/89 mm Hg) 44 young and 58 elderly males with mean age  $34,6 \pm 5,23$  yrs and  $69,5 \pm 3,41$  yrs correspondingly. Salt sensitive subjects were divided in two groups in accordance with age (middle age salt-sensitives – SS1, elderly salt-sensitive subjects – SS2; respectively, salt resistant subjects were divided in two groups SR1 and SR2). Salt sensitivity was assessed by the difference of mean arterial pressure (MAP) on high (200 mmol/day) vs. low (40 mmol/day) salt diet [10]. During the first week subjects were placed on high sodium diet (200 mmol/d per 70 kg) both by adding 100 mmol directly to the food and by administering 100 mmol in capsules ingested 3 times daily with meals. Next week subjects were placed on a low-salt diet aimed at a maximum intake of 40 mmol sodium per day. Compliance with the diet was confirmed by measurement of 24-hour urinary

sodium excretion during the last 2 days of both weeks. On the seventh day of both weeks the diastolic blood pressure (DBP) and systolic blood pressure (SBP) were measured in sitting position at 2-minute intervals for 1 hour by automatic Blood Pressure Monitor BPA100 Plus (Microlife, Switzerland). Mean arterial blood pressure (MAP) was calculated as DBP plus one-third of the difference between DBP and SBP. Salt sensitivity of blood pressure was defined as the difference of MAP between the average of 30 readings during the high and low salt periods. Salt sensitivity was considered when difference between MAP exceeded 3 mm Hg. All subjects were volunteers and nonsmokers. They did not use any medicine and did not have history of cardiovascular, respiratory, liver, renal diseases and diabetes. All patients signed an informed consent. Plasma rennin activity (PRA) was assessed during both diets in recumbent position by radioimmunoassay (Sorin, Italy). Sodium levels in blood plasma and urine were measured with flame photometry. Statistical analyses were performed using SPSS software. All data are presented as mean  $\pm$ SD. Statistical comparison among groups were performed by Student's t test. A value of  $p < 0,05$  was considered significant.

**Results and their discussion.** Results of salt sensitivity test are presented in Table. 12 (27,3%) of middle aged 44 subjects and 27 (46,5%) of elderly 58 subjects were salt sensitive (Groups SS1 and SS2 respectively). Those, who did not respond to sodium diets by changes in MAP ( $\leq 3$ mmHg) were considered salt resistant (Groups SR1 and SR2).

By the end of low salt diet SBP, DBP and MAP of salt-sensitive middle-aged subjects (SS1) did not differ from those of Group SS2. High salt diet induced significant elevation of SBP and MAP in both salt-sensitive groups, predominantly in elderly subjects (SS2). Whereas difference between basal and post-loading MAP in SS1 was  $5,5 \pm 0,43$  mm Hg,  $p < 0,05$ , in SS2 it became more prominent ( $13,2 \pm 0,31$  mm Hg,  $p < 0,01$ ). Predictably, in salt resistant subjects, blood pressure parameters including MAP did not change significantly in both groups. After salt loading urinary sodium excretion increased both in salt-sensitive and salt-resistant subjects irrespective of their age.

Changes in PRA (Fig.) were similar in all groups increasing during low-salt and became significantly lower after salt loading. However, we noticed that in salt-sensitive subjects, especially in the elderly (SS2 group) PRA decreased to a lesser extent than in salt-resistant subjects ( $5.2 \pm 0,88$  vs.

3.7±0,61, Δ1,6±0,42ng/ml/h, p<0,05 in SS1 group; 5.7±1,2 vs. 4.6±0,83, Δ 1,1±0,44 ng/ml/h, p<0,05 in SS2 group;

5,2±3,1 vs. 2,1±0,22, Δ3,1±0,28 ng/ml/h, p<0,01 in SR1; 6,1±2,4 vs. 1,9±1,8, Δ3,1±0,18ng/ml/h, p<0,001).

Table. Blood pressure and biochemical measurements in SS and SR Groups (M±SD)

Variables	SS1		SS2		SR1		SR2	
	low salt	high salt	low salt	high salt	low salt	high salt	low salt	high salt
N	12		27		32		31	
SBP mm Hg	112,5±1,2	122,2±1,3a	116,8±1,5	131±1,6b*	116,8±1,4	121,5±1,7	123,4±1,6	124±1,4
DBP mm Hg	73,6±1,2	77,1±1,1	72,2±1,1	80,4±1,1a	74,9±1,2	76,7±1,4	75,8±1,2	78,3±1,2
MAP mm Hg	86,7±0,98	92,4±1,1a	86,1±1,2	99,3±1,3a*	89,2±1,1	91,5±1,5	92,3±1,4	94,3±1,4
UNa/day mmol	32,3±6,3	167±26,1c	27,4±4,9	164±31,5c	28,6±6,4	173,3±24,7c	30,4±4,8	181,5±19,6c

p<0,05; b-<0,01; c-<0,001 vs. low salt diet. \* - p<0,05 vs. middle aged group(SS1)

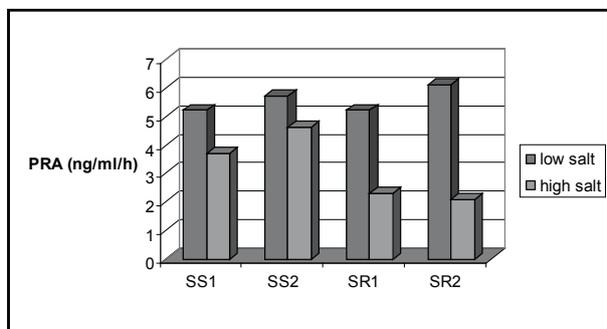


Fig. Changes in PRA in SS and SR Groups

During low salt diet PRA inversely correlated with daily sodium excretion in groups as well as in salt resistant subjects irrespective to age. After sodium loading correlation between PRA and urinary sodium excretion remain significantly negative in salt resistant subjects ( $r=-0,33$  and  $r=-0,31$ ,  $p<0,01$  and  $r=-0,47$ ,  $p<0,01$  in SR1 and SR2 groups, respectively) became non significant in salt sensitive groups ( $r=-0,28$ ,  $p>0,05$  and  $r=-0,11$ ,  $p>0,05$ ).

Discussion Salt-sensitivity, despite being a subject of long-term discussions remains actual problem [5,7]. Our findings confirm results of numerous studies that demonstrate age dependence of salt sensitivity [6,8] – we found that high salt diet led to significant increase in SBP and MAP only in salt-sensitive subjects with peak levels in the elderly. However, our primary interest was focused on investigating whether any differences exist in normotensive middle-age and elderly subjects who are salt-sensitive and salt with respect to changes in blood pressure, urinary sodium excretion and plasma renin activity during sodium restriction and salt loading. Though all subjects were normotensive, SBP after salt loading in salt-sensitive elderly subjects reached pre-hypertension/high normal levels which is associated with moderate risk of cardiovascular morbidity. Insufficient suppression of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system was postulated as a cause underlying

the increase in blood pressure resulting from salt retention. (1,3,7,8) In agreement with this possibility, some investigators found that contrary to the predicted downregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in a state of controlled extracellular expansion, renin levels were normal [3] However, other investigators reported appropriately decreased renin levels.[1,6]. In contrary to studies indicating decreased PRA in aged population [1,6], our results showed that PRA did not decrease in the elderly compared to middle-age salt-sensitive as well as in salt-resistant subjects during low-salt diet. Despite similar PRA response to high salt diet, only salt-resistant subjects responded adequately by decrease in PRA which was significantly lower compared to basal levels. In salt-sensitive groups, especially in the elderly, PRA decreased to a lesser extent ( $p>0,05$ ). On the other hand, renal sodium excretion after salt loading in salt-sensitive groups 5-6 times exceeded natriuresis during low-salt diet. Correlative analysis also showed that significant inverse correlation between PRA and urinary sodium excretion during low-salt diet in salt-sensitive subjects became non-significant after salt loading, in contrast to salt-resistant groups. Based on these findings it is suggestive, that in salt sensitive subjects urinary sodium excretion on low-salt diet largely depends on PRA, while the latter contributes to a lesser extent to increase in natriuresis after switching to high salt diet. Such relationship becomes more evident in salt sensitive elderly. Logically, it remains questionable which factors/mechanisms lead to increase in urinary sodium excretion in salt-sensitive subjects keeping high-salt diet. One of suggestions assumptions might be study conducted recently by D.Anderson and co[2]. According to this study, high sodium diet elicited a sustained increase in endogenous sodium pump inhibitor marinobufagenin excretion that directly correlated with an increase in the fractional sodium excretion, and was inversely related to age, and to an age-dependent increase in salt-sensitivity. Final clarification of mechanisms of salt-sensitivity in normotensive elderly further investigations is needed.

## REFERENCE

1. Alderman M.H., Cohen H.W., Sealey J.E., Laragh J.H. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. *Am. J. Hypertens* 2004; 17: 1-7.
2. Anderson D.E., Fedorova O.V., Morrell Ch.H., Longo D.L., Kashkin V.A., Metzler J.D., Bagrov A.Y., Lakatta E.G. Endogenous sodium pump inhibitors and age-associated increases in salt sensitivity of blood pressure in normotensives. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 294:1248-1254.
3. de Boer M.P., Izerman R.G., de Jongh R.T., Etto E., Stehouwer C., Coen D.A., Yvo M., Serné E.H. Birth weight relates to salt sensitivity of blood pressure in healthy adults. *Hypertension* 2008; 51(4): 928-932.
4. Rodriguez B.L., Labarthe D.R., Huang B., Lopez-Gomez J. Rise of blood pressure with age. *Hypertension* 1994; 24: 779-785.
5. Rodriguez-Iturbe B, Romero F, Johnson R.J. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(4): 655-72.
6. Rosental T., Shamiss A., Holtzman E. Dietary electrolytes and hypertension in the elderly. *International urology and nephrology* 2001; 33(3):575-82.
7. Schmidlin O., Forman A., Sebastian A., Morris R.P. Sodium-Selective Salt Sensitivity: Its Occurrence in Blacks Hypertension 2007; 49: 1032-1039.
8. Weinberger M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27 (3): 481-490.
9. Weir MR, Dengel DR, Behrens MT, Goldberg AP. Salt-induced increases in systolic blood pressure affect renal hemodynamics and proteinuria. *Hypertension* 1995; 25:1339-1344.

## SUMMARY

### SALT-SENSITIVITY IN NORMOTENSIVE ELDERLY

**Simonia G., Andronikashvili I., Basishvili N.**

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

Up to now little has been known about mechanisms of salt sensitivity as well as causes of increasing frequency of salt-sensitivity and its distribution in elderly population. Data regarding activation of renin-angiotensin-aldosterone system in the elderly are quite controversial. Number of studies showed increased plasma rennin activity (PRA) while others indicate decreased renin levels. The study aimed to assess salt-sensitivity in normotensive young and elderly men. and assess their renin profile. Salt sensitivity was assessed in normotensive 44 young and 58 elderly males. Salt sensitivity was assessed by the difference of mean arterial pressure (MAP) on high (200 mmol/day) vs. low (40 mmol/day) sodium diet. Plasma rennin activity (PRA) was assessed during both diets. High salt diet led to significant increase in systolic blood pressure and MAP only in salt-sensitive subjects with peak levels in the elderly. Only salt-resistant subjects responded adequately during

high salt diet by decrease in PRA which was significantly lower compared to basal levels. In salt-sensitive groups, especially in the elderly, PRA decreased to a lesser extent. Final clarification of mechanisms of salt-sensitivity in normotensive elderly further investigations is needed.

**Key words:** salt-sensitivity, elderly, plasma renin activity.

## РЕЗЮМЕ

### СОЛЬЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ ПОЖИЛЫХ

**Симония Г.В., Андроникашвили И.Т., Басишвили Н.З.**

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Механизмы сольчувствительности и причины повышения частоты и распространения сольчувствительности у пожилых людей по сей день остаются недостаточно изученными. Данные, касающиеся активации ренин-ангиотензин-альдостерон системы (РААС) у пожилых, достаточно противоречивы.

Целью исследования явилось определение сольчувствительности и оценка зависимости активности ренина от сольчувствительности и солевой нагрузки у нормотензивных молодых и пожилых мужчин.

Сольчувствительность изучалась у 44-х мужчин среднего возраста и 58-и пожилого возраста с нормальным артериальным давлением. Сольчувствительность определялась по разнице среднего артериального давления (САД) при высоко- (200 ммоль натрия в день) и низко- (40 ммоль) солевой диетах. При разнице САД более чем в 3 мм рт.ст. лица рассматривались как сольчувствительные. При обеих диетах определялась активность ренина плазмы и уровень натрия в моче. Установлено, что высокосолевая диета вызывает повышение систолического и среднего артериального давления только у сольчувствительных лиц, причем более выражено у пожилых лиц.

У нормотензивных лиц среднего и пожилого возраста, как у сольчувствительных, так и сольрезистентных при низкосолевой диете активность ренина практически однозначна и достоверно выше, чем при высокосолевой диете.

Высокосолевая диета у сольрезистентных лиц как среднего, так и пожилого возраста сопровождается адекватной реакцией РААС, что проявляется в снижении активности ренина по сравнению с базальным уровнем, а у лиц сольчувствительных, и особенно пожилых, снижение активности ренина незначительно.

При низкосолевой диете во всех исследуемых возрастных группах как сольчувствительных, так и сольрезистентных отмечается обратная корреляция между активностью ренина и экскрецией натрия, однако при высокосолевой диете у лиц сольчувствительных эта корреляция становится недостоверной.

Механизмы отсутствия адекватной реакции РААС при высокосолевой диете у сольчувствительных лиц, особенно пожилого возраста требуют дальнейшего изучения и уточнения.

---

## FACTORS ASSOCIATED WITH INCREASED SERUM LEVELS OF SPECIFIC MARKERS OF MYOCARDIAL INJURY - CARDIAC TROPONINS T AND I IN CHRONIC HAEMODIALYSIS PATIENTS

Sutidze M., Kajrishvili M., Tsimakuridze M., Khachapuridze N., Sulakvelidze M.

*Haemodialysis Center, Central University Clinic, Tbilisi State Medical University*

The prevalence of ischemic heart disease (IHD) in haemodialysis patients is 10–20 times higher than that in the general population, with 50% mortality due to cardiovascular disease. According to the US Renal Data System, 42% of patients undergoing haemodialysis have had a myocardial infarction or coronary revascularization. In addition, the rate of survival after myocardial infarction is much lower for haemodialysis patients than for the general population. In general population patients with suspected myocardial damage serum levels of CK-MB and troponins, has been shown to be reliable for early diagnosis and risk stratification [1]. In haemodialysis patients, the clinical symptoms of cardiac damage often are difficult to diagnose as high serum concentration of creatine kinase MB (CK-MB) is less specific. This is connected with concomitant uremia-related myopathy among haemodialysis patients. Simultaneously it is unclear how high troponin levels should be interpreted. The increase in serum troponin levels may be associated with possible subclinical myocardial injury (ischemia due to coronary artery disease, left ventricular hypertrophy and/or fluctuations in blood volume) and/or abnormalities of troponins catabolism induced by renal failure and/or haemodialysis itself.

The purpose of this research was to evaluate the factors associated with an increase in serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients.

**Material and methods.** More than 18 years old patients attending Tbilisi Haemodialysis centre who had been treated by haemodialysis for more than 3 months (three sessions per week) were investigated. The exclusion criteria were a traumatic or severe infectious episode during the 8 days before the study, myocardial infarction, angina pectoris or coronary revascularization during the 3 weeks preceding the start of the study, and refusal to participate. The medical records of each patient were examined independently by a nephrologist and a cardiologist. Patients were classified as group I

(with history of ischemic heart disease) if they had (i) a prior myocardial infarction or coronary revascularization (by coronary artery by-pass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty), or (ii) history of angina pectoris with ischemia confirmed by exercise stress test and were treated with at least an anti-ischemia drug. The other patients were classified as group II. Diabetes was defined as fasting blood glucose level >126 mg/dl or treated with insulin or an oral anti-diabetic agent. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol concentration >200 mg/dl or by a lipid - lowering drug regimen. Echocardiography was carried out according to the recommendations of the American Society of Echocardiography, on a day on which the patient did not undergo dialysis, in the 3 months before or after sampling. Left ventricular hypertrophy was defined as an indexed left ventricular mass of at least 134 g/m<sup>2</sup> in men and 110 g/m<sup>2</sup> in women. Anuria was defined by urine volume <500 ml per day. Patients received an average of 12 h of haemodialysis weekly (in three sessions) using a non-reprocessed semisynthetic or synthetic dialyzers. Kt/V was calculated according to the 2nd Daugirdas rule. Blood was collected in tubes under vacuum (from arteriovenous fistulae before heparin infusion) before the first and the second dialysis sessions of the week. Samples were centrifuged immediately after collection at 3500 r.p.m. (Centrifuge 4236 OSI) for 15 min, and sera and plasma were then frozen at -80°C. Serum and plasma specimens were stored at -80°C for up to 4 weeks until the cardiac markers measurements had been made. BUN, serum creatinine, protein and potassium were determined using a Huma-Lyzer 2000 analyzer. cTnT was determined on sera using the Elecsys system with Troponin T stat cardiac T reagents (both from Roche Diagnostics). This assay is an electrochemiluminescence immunoassay, or 'ECLIA'. Its detection limit is 0.01 ng/ml and 0.1 ng/ml is recommended as a clinical threshold, above which damage to the myocardium can be assumed to have occurred. cTnI was determined on plasma treated with lithium heparin using a two-site fluorimetric immunoassay (Stratus II, Dade Behring),

the analytical performance of which has also been characterized. Its detection limit is 0.3 ng/ml. The upper reference limit determined from clinical studies is 1.5 ng/ml for myocardial infarction and 0.6 ng/ml for unstable angina. CK-MB mass was determined by fluorimetric enzyme immunoassay (Stratus II, Dade Berhing). The sensitivity of the assay is 0.4 ng/ml. In our research, the thresholds used for the various markers were 0.1 ng/ml for cTnT and 0.6 ng/ml for cTnI Stratus. For CK-MB, a threshold of 3 ng/ml (upper limit of the normal range) was used. In order to verify the validity of the assays, a second blood sample was collected before the second dialysis session on the same week.

**Results and their discussion.** 150 patients (58.1% men), with a mean age of 60±15.2 years, treated by haemodialysis for 7.6±7.2 years were included in this research. 26 patients were excluded, due to absence (7 patients), refusal to participate (2 patients), severe anemia (12 patients), or recent start of dialysis (7 patients). There was no significant difference in the demographic, metabolic, or cardiovascular characteristics of the included and excluded patients. The characteristics of patients with (group I) or without (group II) a history of ischemic heart disease are presented in Table 1.

Table 1. Characteristics of the study population and in patients with (group I) or without (group II) a history of ischemic heart disease

Clinical characteristics	All patients n=150	Group I n=34 (22.7%)	Group II n=116 (77.3%)	P
Male Sex	87 (58%)	21 (63.2%)	66 (56.9%)	NS
Age (years)	60±15.2	65.7±12.3	58.5±15.6	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2±4.1	23.9±4.0	23±4.2	NS
Time on HD (years)	7.6±7.2	7.2±7.2	7.7±7.2	NS
Diabetes mellitus	29 (19.3%)	12 (35.3%)	17 (14.7%)	0.001
Hypercholesterolaemia	58 (38.6%)	17 (50%)	41 (35.3%)	0.01
Smoking habits	20 (13.6%)	4 (11.8%)	16 (13.8%)	NS
Anuria	127 (84.7%)	27 (79.4%)	100 (86.1%)	NS
Persistent Hypertension	30 (20%)	8 (23.5%)	22 (19%)	NS
Interdialysis weight gain (kg)	3.5±1.2	3.8±1.3	3.4±1.2	0.05
Echographic data (n=141)				
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	114.8±37.7	124.3±29.4	111.9±39.5	0.01
LV hypertrophy	50 (35.5%)	18 (52.9%)	32 (27.6%)	<0.01
Kt/V	118	25 (73.5%)	93 (80.2%)	NS

19.3% of the patients were diabetic and 38.6% had hypercholesterolemia. On echocardiography (n=141), 35.5% of patients were found to have left ventricular hypertrophy. The initial kidney disease was chronic primary glomerulonephritis in 23.3% of the patients, diabetic nephropathy in 15.1%, nephroangiosclerosis in 12.8%, chronic interstitial nephritis in 16.7%, polycystic kidney disease in 8.1%, a systemic autoimmune disease in 3.5%, unknown in 14.7%, and other diseases in 5.8% of patients. Group I patients were

significantly older than group II patients and had a higher indexed left ventricular mass. The prevalence of diabetes, hypercholesterolemia, and left ventricular hypertrophy were significantly higher in group I than in group II. Groups I and II did not significantly differ in sex ratio, present smoking habits, length of time for which they had been treated by haemodialysis, initial nephropathy, or Kt/V. Group I patients had significantly higher serum levels of CK-MB and cTnT than group II patients (Table 2).

Table 2. Cardiac markers serum levels in all patients and in group I or group II patients

	All patients n=150	Group I n=34 (22.7%)	Group II n=116 (77.3%)	P
c TnT (ng/ml)	0.044	0.057	0.040	<0.005
c TnI s (ng/ml)	0.100	0.100	0.100	NS
CK-MB (ng/ml)	0.600	0.900	0.400	<0.01

The predictive factors of a concentration of cTnT >0.1 ng/ml are shown in Table 3. Age, diabetes, left ventricular hypertrophy, a prior IHD, a low serum creatinine concentration before dialysis, and the interdialysis weight gain were all found to be significantly associated with a cTnT level

>0.1 ng/ml in univariate analysis. Persistent hypertension was not associated with an increase in cTnT concentration. In multivariate analysis, age (OR 1.04, P<0.005), diabetes (OR 4.9, P≤0.0005), left ventricular hypertrophy (OR 1.01, P=0.05), and anuria (OR 0.25, P≤0.05) were independently

associated with elevated levels of cTnT. Elevated cTnT concentrations were accompanied by significantly higher than

normal levels of CK-MB ( $P \leq 0.005$ ). 35% of the patients with a cTnT level  $>0.1$  ng/ml were IHD patients.

Table 3. Factors associated with elevated cardiac troponin T concentration

	cTnT<0.1 n=122 (81.33%)	cTnT>0.1 n=28 (19.67%)	P	Adjusted OR	P
Male sex	71 (58.2%)	16 (57%)	NS		
Age (years)	58.5±15.5	67.4±11.2	<0.0005	1.04	<0.005
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2±4.2	23.0±3.8	NS		
Diabetes mellitus	18 (14.7%)	10 (35.7%)	<0.005	4.9	<0.0005
Hypercholesterolaemia	44 (36%)	14 (50%)	NS		
History of IHD	24 (19.7%)	10 (35.7%)	<0.05		
Anuria	101 (82.8%)	26 (92.9%)	0.07	0.25	<0.05
Interdialysis weight gain (kg)	3.4±1.2	3.9±1.4	<0.05		
Echographic data (n=141)					
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	112.6±35.8	124.7±44.2	0.09	1.01	0.05
LV hypertrophy	40 (32.8%)	14 (50%)	<0.05		
Pre-dialysis levels					
Creatinine (µmol/l)	936±244	814±192	<0.0005		
cTnI (ng/ml)	0.13±0.29	0.16±0.23	NS		
CK-MB (ng/ml)	0.75±0.96	2.27±2.16	<0.0001		

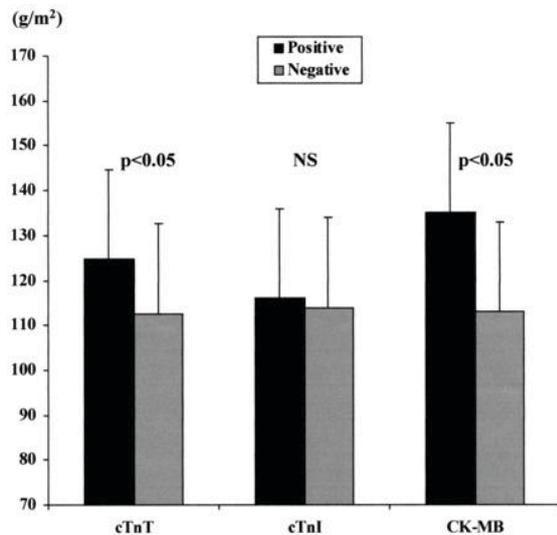


Fig. Indexed left ventricular mass in patients with cardiac markers above (positive) or under the threshold (negative). Positive patients were  $>0.1$  ng/ml for cTnT,  $>0.3$  ng/ml and  $>3$  ng/ml for CK-MB

None of the factors tested was found to be associated with a high cTnI level. Factors significantly associated with CK-MB  $>3$  ng/ml were age, left ventricular mass index, and high pre-dialysis serum levels of cTnT. In multivariate analysis, only age was independently associated with high CK-MB levels. Sex, initial kidney disease, length of time on haemodialysis

treatment, and dialysis strategy were not associated with high concentration of either of these cardiac markers. Patients with cTnT and CK-MB higher than respective thresholds have a significantly higher indexed left ventricular mass than patients without elevations of these markers (Figure). For cTnI RXL, no difference was found in left ventricular masses. In addition, indexed left ventricular mass is an independent factor associated with high cardiac cTnT concentration.

Research was designed to evaluate the clinical and paraclinical factors associated with an increase in the concentrations of cardiac markers. A population of chronic haemodialysis patients was studied, with characteristics typical of the patients treated in haemodialysis centres, including the prevalence of history of ischemic heart disease identified according to strict criteria. Before dialysis, 18% of patients had a serum cTnT concentration  $>0.1$  ng/ml, the upper limit of normal values. Other studies [2] have reported frequencies of 20-53%. Age, diabetes, hypercholesterolemia, known coronary artery disease history, and interdialysis weight gain were found to be associated with elevated serum concentrations of cTnT. The age was an independent predictive factor of elevated concentrations of cTnT and CK-MB. It was also found to be an independent predictor of elevated concentrations of cTnT in the study of Ooi and House [2]. In our study, diabetes was an independent predictive factor for high cTnT levels. Diabetes is associated with the development of microangiopathy and myocardial ischemia, which may be clinically silent. Several other studies have reported similar findings [2]. In our research, neither the length of time on dialysis nor the initial kidney disease,

even for diseases that progress slowly towards end-stage renal disease, was associated with high cTn levels. Serum concentrations of cTnT were significantly higher in anuric subjects than in subjects with diuresis. A similar, but non-significant trend was also observed for cTnI. Actually, little is known about the route of elimination of cTn, and furthermore the kinetics of decrease and the catabolic pathways of cTn in haemodialysed patients are not known. Willging et al. [4] reported rates of urinary clearance of less than 0.01 ml/min for cTnT and of less than 1.15 ml/min for cTnI in a patient without renal impairment following acute myocardial infarction. In chronic renal failure patients before haemodialysis, there seems to be a positive correlation between the serum concentrations of creatinine and cTn [5]. In contrast, in haemodialysis patients, as reported in this research and in that of Löwbeer et al. [6], there seems to be a negative relationship between the serum levels of cTn and creatinine. Indeed cardiovascular status is worse in old patients with decreased muscle mass. One of the key elements of this research was the analysis of the association between left ventricular hypertrophy and high levels of the myocardial damage indicators. Left ventricular hypertrophy despite its relatively low prevalence in our study was associated with high levels of CK-MB and cTnT. It was more frequent in patients with known coronary artery disease and in those with the largest interdialysis weight gain. Our results are consistent with those of Löwbeer et al. [6], who demonstrated an association between left ventricular mass and serum concentrations of CK-MB and cTnT. No such association was found in the study of Tun et al. [7], involving the determination of cTnI by the Stratus method. The relationship between left ventricular hypertrophy and myocardial ischaemia is well established and based on several mechanisms (e.g. coronary artery disease, decrease in the perfusion of the sub-endocardial wall) [8]. It is well known that haemodialysis is associated with an overworking of the myocardium, the appearance of angina pectoris, or worsening of ischaemic heart disease. Elevated levels of CK-MB and cTn suggest myocardial injury whatever its cause, and may indicate a reevaluation of clinical features, imaging data and treatment management. Martin et al. [9] studied patients with elevated cTnI and showed that all subjects had cardiac abnormalities demonstrated by echocardiography, nuclear imaging, or arteriography. Among these abnormalities, left ventricular hypertrophy, which contributes to myocardial ischemia, was found to be a factor highly predictive of high serum levels of cardiac markers [10]. High levels of troponins may be caused not only by main coronary artery stenosis [10], but also by microvascular lesions or direct injury to myocardial cells (e.g. toxic, stretching, hypoxia, apoptosis) that are encountered in the cardiomyopathy of haemodialysis patients. From a clinical point of view, elevated serum levels of cTn are observed in 5.0-20.0% of chronic haemodialysis patients without acute symptoms. It is probably due to a silent myocardial injury. Moreover, long-term prognostic value of cTnT is suggested in several studies [8,9]. Elevated serum levels of cTn in a high proportion of asymptomatic patients, interpretation of slightly elevated serum levels of cTn in a given haemodialysis patient

with acute chest pain, needs to take baseline concentration into consideration. Elevated cTn concentrations are observed in the basal state in a non-negligible percentage of chronic haemodialysis patients. This study supports previous data that suggested the cardiac origin of cTn. As cardiac diseases are the leading cause of morbidity and mortality in chronic haemodialysis patients, the determination of cTn may be a cost-effective marker for defining a population of patients at risk of cardiac events who might benefit from investigations and greater medical management.

## REFERENCES

1. Heeschen C, Deu A, Langenbrink L, Goldmann B, Hamm C. Analytical and diagnostic performance of troponin assays in patients suspicious for acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2000; 33: 359-368.
2. Ooi D, House A. Cardiac troponin T in hemodialysed patients. *Clin Chem* 1998; 44: 1410-1416.
3. Roppolo L, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at Veteran's Hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 448-454.
4. Willging S, Keller F, Seinbach G. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 87-92.
5. Collinson P, Hadcocks L, Foo Y et al. Cardiac troponins in patients in renal dysfunction. *Ann Clin Biochem*. 1998; 35: 380-386.
6. Löwbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafson S, Norrman R, Hulting J, Gutierrez A. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1948-1955
7. Tun A, Khan I, Win M et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. *Cardiology* 1998; 90: 28-285.
8. Solaro R. Troponin I, stunning, hypertrophy and failure of the heart. *Circ Res*. 1999; 84: 122-124.
9. Martin G, Becker B, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1709-1712.
10. deFilippi C, Tiblier E, Sperger H et al. Angiographic correlates of cardiac troponin T and I elevation in chronic hemodialysis patients (Abstract). *Circulation* 1999; 100 [Supplement I]: 1-291.

## SUMMARY

### FACTORS ASSOCIATED WITH INCREASED SERUM LEVELS OF SPECIFIC MARKERS OF MYOCARDIAL INJURY - CARDIAC TROPONINS T AND I IN CHRONIC HAEMODIALYSIS PATIENTS

**Sutidze M., Kajrishvili M., Tsimakuridze M., Khachapuridze N., Sulakvelidze M.**

*Haemodialysis Center, Central University Clinic, Tbilisi State Medical University*

Serum concentrations of the cardiac troponins (cTn) T and I, specific markers of myocardial injury, are frequently elevated in haemodialysis patients. The clinical relevance

of this is unclear. The purpose of this research was to investigate possible factors associated with increased serum levels of cardiac troponins (cTn) T and I, specific markers of myocardial injury, in chronic haemodialysis patients. Cross-sectional research was conducted and 150 chronic haemodialysis patients without acute coronary symptoms were investigated (mean age of patients  $60 \pm 15$  years). Clinical and echocardiographic data, biochemical status, and haemodialysis regimen were evaluated for each patient. Pre-dialysis serum cTnT, cTnI, and CK-MB concentrations were determined. Logistic regression was the principal method of analysis. Pre-dialysis levels of cTnT  $>0.1$  ng/ml ( $n=28$ , 19.6% of patients) were associated with

age ( $P<0.001$ ), diabetes ( $P<0.005$ ), history of ischemic heart disease ( $P<0.05$ ), and left ventricular hypertrophy ( $P<0.05$ ). In multivariate analysis, age odds ratio (OR 1.04), diabetes (OR 4.9), and indexed left ventricular mass (OR 1.01) were found to be independently associated with cTnT concentration above the threshold. Elevated baseline serum levels of cardiac troponins were associated with cardiovascular risk factors, history of ischemic heart disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic chronic haemodialysis patients.

**Key words:** cardiac markers; haemodialysis; left ventricular hypertrophy; renal disease; risk factors; troponin.

## РЕЗЮМЕ

### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Сутидзе М.Г., Каджришвили М.А., Цимакурдзе М.П., Хачапуридзе Н.А., Сулаквелидзе М.Г.

*Центральная университетская клиника, Центр гемодиализа; Тбилисский государственный медицинский университет, департамент медицины окружающей среды и профессиональной медицины*

В плазме крови больных с хроническим гемодиализом с высокой частотой определяется повышение концентрации специфических маркеров повреждения миокарда.

Целью исследования явилось определение факторов, влияющих на повышение концентрации в сыворотке крови специфических маркеров повреждения миокарда у больных с хроническим гемодиализом.

Перекрестным (кросс-секционным) методом определена группа больных с хроническим гемодиализом ( $n=150$ ), у которых при обследовании отсутствовали симптомы острой коронарной патологии (средний возраст пациентов -  $60 \pm 15$  лет). Исследования включали оценку клинических и эхокардиографических показателей, биохимического статуса и режима гемодиализа. До проведения гемодиализа уровень специфических

маркеров повреждения миокарда превышал  $0,1$  ng/ml ( $n=28$ , 19,6% от общего числа обследованных) и ассоциировался с возрастом ( $p<0,001$ ), диабетом ( $p<0,005$ ), хронической ишемической болезнью сердца ( $p<0,05$ ) и гипертрофией левого желудочка ( $p<0,05$ ). С помощью многофакторного анализа установлена неравномерная зависимость возраста (OR 1,04), диабета (OR 4.9) и индекса массы левого желудочка (OR 1,01) от повышения уровня концентрации маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови.

Результаты исследования свидетельствуют о взаимосвязи между концентрацией маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови, риск факторами сердечно-сосудистой системы, хронической ишемической болезнью сердца и гипертрофией левого желудочка у больных с хроническим гемодиализом.

## ГИПОТЕНЗИВНЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИНДАПАМИДА И ПЕРИНДОПРИЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аскеров М.М.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра внутренних болезней, Баку*

Артериальная гипертензия (АГ) – величайшая в истории человечества неинфекционная пандемия, определяющая структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Она представляет собой самое распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы во многих странах мира [1]. Медицинское и социальное значение сахарного диабета (СД) также не вызывает сомнений. 20 декабря 2006 года Генеральной Ассамблеей ООН была принята специальная резолюция по сахарному диабету. Таким образом, СД стал первым неинфекционным заболеванием, угроза которого здоровью населения земли была признана всеми государствами мира [2].

По сей день не разработан единый подход к лечению артериальной гипертензии при СД2 [3].

Целью данного исследования явилось оценить эффективность широко используемых при лечении артериальной гипертензии препаратов индапамида и периндоприла на течение умеренно выраженной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 без нарушения функции почек и макропротеинурии в условиях компенсированного или умеренно декомпенсированного течения сахарного диабета.

**Материал и методы.** Методом случайной выборки больных, из обратившихся в VM центр эндокринологии, диабета и метаболизма с 10 января 2006 года по 30 апреля 2006 года, были сформированы 3 группы больных: группа индапамида (ГИ),- больные СД2 с впервые выявленной АГ (n=60; 30 женщин и 30 мужчин), которым, наряду с противодиабетической и антилипидной терапией, 1 раз в день утром назначалась 1 таблетка арифон-ретард, содержащая 1,5 мг индапамида («Servier International», Франция); группа периндоприла (ГП),- больные СД2 с впервые выявленной АГ (n=60; 30 женщин и 30 мужчин), которым, наряду с противодиабетической и антилипидной терапией, 1 раз в день утром назначалась 1 таблетка престариума, содержащая 4 мг периндоприла («Servier International», Франция); контрольная группа (КГ),- больные СД2 без АГ (n=60; 30 женщин и 30 мужчин), которым, назначалась противодиабетическая и антилипидная терапия.

Критериями включения в исследование были: наличие сахарного диабета типа 2; возраст заболевания диабетом старше 45-и лет; давность заболевания диабетом до 10 лет; возраст больных моложе 70 лет; уровень HbA1c

ниже 9,0%; отсутствие острой и хронической почечной недостаточности (уровень креатинина у мужчин менее 1,10 мг/дл и у женщин менее 0,90 мг/дл; уровень мочевины от 10 до 50 мг/дл у мужчин и женщин) при отсутствии в анамнезе данных о приеме лекарственных препаратов по поводу почечной недостаточности. Больные включались в группу контроля в случае, если у них: в анамнезе отсутствовали данные о наличии артериальной гипертензии и/или приеме гипотензивных препаратов; уровень систолического давления был ниже 140 мм.рт.ст. и уровень диастолического давления был ниже 90 мм.рт.ст. при двукратном исследовании в условиях клиники в течение 1-ой недели. Больные включались в группу индапамида или периндоприла в случае, если у них: в анамнезе отсутствовали данные о наличии артериальной гипертензии и/или приеме гипотензивных препаратов; уровень систолического давления был не ниже 140 мм.рт.ст. и не выше 159 мм.рт.ст., а уровень диастолического давления был не ниже 90 мм.рт.ст. и не выше 99 мм.рт.ст. при двукратном исследовании в условиях клиники в течение 1-ой недели.

Критериями исключения из исследования, которые могли быть применены ко всем участникам, были: неявка больного на обследование по какой-либо причине; прекращение приема препарата или его нерегулярный прием; уровень HbA1c выше 9,0%. Критериями исключения из исследования, которые могли быть применены к пациентам группы контроля были: повышение систолического артериального давления выше 139 мм.рт.ст. и/или повышение диастолического артериального давления более 89 мм.рт.ст. Критериями исключения из исследования, которые могли быть применены к пациентам группы индапамида или периндоприла были: наличие побочных действий индапамида или периндоприла, требующее отмены лекарственного препарата; Повышение систолического артериального давления более 159 мм.рт.ст. и/или повышение диастолического артериального давления более 99 мм.рт.ст.

До начала лечения и через 3 месяца лечения проводилось обследование больных. Для диагностики артериальной гипертензии применялись критерии ВОЗ 1999 г. [4]. Индекс массы тела (ИМТ) определялся как отношение массы тела (в кг) к квадрату роста (в метрах). Для исследования гликемии натощак применялся глюкометр «Elite» фирмы «Bauer» (Германия) с соответствующими тест-полосками. Определение гликогемиoglobина (HbA1c) проводилось на фотометре

5010 фирмы «Boehringer Mannheim» с помощью наборов реактивов фирмы «Human». При исследовании обмена липидов определяли уровни общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также уровни триглицеридов (ТГ).

Статистический анализ проводился в соответствии со стандартным пакетом статических исследований программы Excel [8]. Статистические данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение.

**Результаты и их обсуждение.** ГИ, ГП и КГ не различались между собой по возрасту больных (55,7 $\pm$ 6,76 лет; 55,8 $\pm$ 5,70 лет; 55,9 $\pm$ 6,60 лет, соответственно), давности заболевания сахарным диабетом (4,9 $\pm$ 2,46 года; 4,7 $\pm$ 2,31 года; 4,8 $\pm$ 2,24 года соответственно), возрасту заболевания больных сахарным диабетом (50,8 $\pm$ 5,87 года; 51,1 $\pm$ 5,09 года; 51,2 $\pm$ 5,93 года соответственно) и росту (1,656 $\pm$ 0,1036 м; 1,659 $\pm$ 0,0928 м; 1,651 $\pm$ 0,1047 м соответственно). Указанные три группы не различались также по массе тела (84,66 $\pm$ 16,404 кг; 83,89 $\pm$ 14,451 кг; 82,08 $\pm$ 12,980 кг соответственно), индексу массы тела (30,74 $\pm$ 4,082 кг/м<sup>2</sup>; 30,39 $\pm$ 4,037 кг/м<sup>2</sup>; 30,13 $\pm$ 4,097 кг/м<sup>2</sup> соответственно), показателям HbA1c (8,25 $\pm$ 0,694%; 8,15 $\pm$ 0,806%; 8,12 $\pm$ 0,849% соответственно) и показателям обмена липидов: ОХ - 244,4 $\pm$ 58,24 мг/дл; 249,2 $\pm$ 75,23 мг/дл; 238,4 $\pm$ 60,58 мг/дл, соответ-

ственно, ХЛПВП - 41,0 $\pm$ 9,88 мг/дл; 38,7 $\pm$ 9,99 мг/дл; 40,4 $\pm$ 11,63 мг/дл, соответственно, ЛПНП - 150,9 $\pm$ 65,3 мг/дл; 156,2 $\pm$ 71,70 мг/дл; 144,4 $\pm$ 63,03 мг/дл, соответственно, ЛПОНП - 52,5 $\pm$ 17,65 мг/дл; 54,3 $\pm$ 17,87 мг/дл; 53,7 $\pm$ 16,28 мг/дл, соответственно, ТГ - 262,6 $\pm$ 88,28 мг/дл; 271,4 $\pm$ 89,68 мг/дл; 270,1 $\pm$ 86,15 мг/дл, соответственно. Показатели САД не различались в ГИ (150,2 $\pm$ 6,16 мм.рт.ст.) и ГП (149,8 $\pm$ 6,26 мм.рт.ст.) и были значительно выше (в обоих случаях  $p < 0,001$ ) в ГК (121,7 $\pm$ 7,30 мм.рт.ст.). Величины ДАД не различались в ГИ (93,1 $\pm$ 4,24 мм.рт.ст.) и ГП (92,5 $\pm$ 4,62 мм.рт.ст.) и были значительно выше (в обоих случаях  $p < 0,001$ ) в ГК (77,9 $\pm$ 4,67 мм.рт.ст.).

Общее число больных, которые были исключены из исследования в ГИ составило 5 человек (3 женщины и 2 мужчин) или 8,3 $\pm$ 3,59%. В конце исследования количество больных в ГИ составило 55 человек. В ГП были исключены из исследования 4 больных (2 женщины и 2 мужчин) или 6,7 $\pm$ 3,26% и количество больных в конце исследования составило 56 человек. В КГ были исключены из исследования 4 больных (2 женщины и 2 мужчин) или 6,7 $\pm$ 3,26% и количество больных в конце исследования составило 56 человек. Различия в числе исключенных между группами не были статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

В таблице 1 представлены данные о САД и ДАД у больных трех групп группы до и спустя 3 месяца после начала исследования.

Таблица 1. САД и ДАД у больных трех групп до и в конце исследования

Наименование группы	САД (Средняя $\pm$ SD* в мм.рт.ст.)		
	До исследования	В конце исследования	p
ГИ	150,2 $\pm$ 6,36	142,1 $\pm$ 8,12	< 0,001
ГП	149,9 $\pm$ 6,43	141,7 $\pm$ 6,27	< 0,001
ГК	121,4 $\pm$ 7,36	122,4 $\pm$ 6,78	> 0,05
	ДАД (Средняя $\pm$ SD* в мм.рт.ст.)		
ГИ	92,9 $\pm$ 3,83	87,3 $\pm$ 5,81	< 0,001
ГП	92,4 $\pm$ 4,75	87,5 $\pm$ 5,11	< 0,001
ГК	77,6 $\pm$ 4,68	78,9 $\pm$ 4,05	> 0,05

\*SD – стандартное отклонение

Как видно из таблицы 1, в ГИ в результате 3-х месячного приема индапамида САД снизилось со 150,2 $\pm$ 6,36 мм.рт.ст. до 142,1 $\pm$ 8,12 мм.рт.ст., причем указанное снижение было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). В ГП САД в результате 3-х месячного приема периндоприла снизилось со 149,9 $\pm$ 6,43 мм.рт.ст. до 141,7 $\pm$ 6,27 мм.рт.ст. ( $p < 0,001$ ). В КГ за 3 месяца существенного изменения САД не произошло: оно составляло 121,4 $\pm$ 7,36 мм.рт.ст. в начале исследования и 122,4 $\pm$ 6,78 мм.рт.ст. в конце этого этапа ( $P > 0,05$ ).

В ГИ среднее ДАД в результате 3-х месячного приема индапамида снизилось с 92,9 $\pm$ 3,83 мм.рт.ст.

до 87,3 $\pm$ 5,81 мм.рт.ст. ( $p < 0,001$ ). В ГП среднее ДАД снизилось со 92,4 $\pm$ 4,75 мм.рт.ст. до 87,5 $\pm$ 5,11 мм.рт.ст. ( $p < 0,001$ ). В КГ существенного изменения диастолического артериального давления не произошло: оно составляло 77,6 $\pm$ 4,68 мм.рт.ст. в начале исследования и 78,9  $\pm$  4,05 мм.рт.ст. в конце этого этапа ( $p > 0,05$ ).

В ГИ снижение САД имело место у 49-и из 55-и больных, т.е. в 89,1 $\pm$ 4,50% случаев; в ГП - у 50-и из 56-и больных, т.е. в 89,3 $\pm$ 4,42%. Различия в частоте встречаемости снижения САД между группами индапамида и периндоприла не были статистически значимы ( $p < 0,05$ ). В КГ снижение САД имело место у 14-и из

56-и больных, т.е. в 25,0±12,01% случаев. Различия между ГИ и КГ группой были статистически значимы (p<0,001), как и различия между ГП и КГ (P<0,001). Нормализация САД в ГИ имела место в 23-х случаях из 55-и (41,8±6,71% случаев). В ГП нормализация САД имела место в 24-х случаях из 56-и, т.е. в 42,9±6,67% случаев. Различия между группами не были статистически значимы (p>0,05).

Снижение ДАД в ГИ имело место у 50-и из 55-и больных, т.е. в 90,9±9,62% случаев. В ГП снижение ДАД отмечено у 46-и из 56-и больных, в 82,1±5,71% случаев. Различия между ГИ и ГП не были статистически значимы (p>0,05). В КГ снижение диастолического артериального давления произошло у 18-и из 56-и больных, т.е. в 32,1±11,33% случаев. Различия между

ГИ т КГ, а также между ГП и КГ были статистически значимы (p<0,001).

Нормализация ДАД в ГИ имела место в 28-и случаях из 55-и (50,9±9,62% случаев). В ГП нормализация ДАД имела место в 32-х случаях из 56-и, т.е. в 57,1±8,89% случаев. Различия между группами не были статистически значимы (P>0,05). Полная нормализация артериального давления в ГИ произошла у 20-и из 55-и больных, т.е. в 36,4±6,55% случаев. В ГП полная нормализация артериального давления имела место у 21-го из 56-и больных (37,5±6,53%).

В таблице 2 представлены данные о клинико-метаболических показателях в ГИ, ГП и ГК до и в конце исследования.

Таблица 2. Клинико-метаболические показатели в ГИ, ГП и ГК до и конце исследования

Группа	ИМТ (средняя ± SD* в кг/м <sup>2</sup> )		
	До исследования	В конце исследования	p
ГИ	30,80 ± 4,007	30,48 ± 3,765	> 0,05
ГП	30,62 ± 4,055	30,03 ± 3,784	> 0,05
ГК	30,03 ± 4,193	29,70 ± 3,957	> 0,05
Группа	HbA1c (средняя ± SD* в %)		
ГИ	8,25 ± 0,673%	7,44 ± 0,640	< 0,001
ГП	8,17 ± 0,823%	7,33 ± 0,815	< 0,001
ГК	8,11 ± 0,869%	7,29 ± 0,861	< 0,001
Группа	ОХ (средняя ± SD* в мг/дл)		
ГИ	242,2 ± 56,79	187,7 ± 44,25	< 0,001
ГП	247,0 ± 75,46	194,2 ± 67,64	< 0,001
ГК	238,6 ± 62,07	181,9 ± 47,35	< 0,001
Группа	ЛПВП (средняя ± SD* в мг/дл)		
ГИ	40,7 ± 10,00	43,4 ± 8,6	> 0,05
ГП	38,5 ± 9,39	41,4 ± 7,16	> 0,05
ГК	40,1 ± 11,92	43,0 ± 6,29	> 0,05
Группа	ЛПНП (средняя ± SD* в мг/дл)		
ГИ	149,3 ± 65,81	102,6 ± 51,4	< 0,001
ГП	155,0 ± 71,47	111,4 ± 62,93	< 0,001
ГК	144,9 ± 64,53	99,6 ± 47,84	< 0,001
Группа	ЛПОНП (средняя ± SD* в мг/дл)		
ГИ	52,2 ± 17,56	41,7 ± 13,52	< 0,001
ГП	53,5 ± 17,42	41,4 ± 14,39	< 0,001
ГК	53,7 ± 16,85	40,7 ± 15,34	< 0,001
Группа	ТГ (средняя ± SD* в мг/дл)		
ГИ	261,1 ± 87,76	208,5 ± 67,85	< 0,001
ГП	267,4 ± 87,43	216,4 ± 73,75	< 0,001
ГК	270,3 ± 82,96	216,5 ± 76,23	< 0,001

\*SD – стандартное отклонение

Как видно из таблицы 2, в ГИ за время исследования отмечено снижение индекса массы тела с 30,80±4,007 кг/м<sup>2</sup> до 30,48±3,765 кг/м<sup>2</sup> (P>0,05). В ГП в ходе исследования также отмечено небольшое снижение индекса

массы тела – с 30,62±4,055 кг/м<sup>2</sup> до 30,03±3,784 кг/м<sup>2</sup>. В КГ отмеченная выше тенденция к снижению величины индекса массы тела также имела место: с 30,03±4,193 кг/м<sup>2</sup> он снизился до 29,70±3,957 кг/м<sup>2</sup> (P>0,05).

Индивидуальные изменения индекса массы тела в ГИ, в среднем, были равны « $-0,32 \pm 0,791$  кг/м<sup>2</sup>», в ГП « $-0,36 \pm 0,787$  кг/м<sup>2</sup>», в КГ – « $-0,33 \pm 0,767$  кг/м<sup>2</sup>». Статистически значимые различия между тремя группами отсутствовали. В ГИ за время исследования отмечено снижение уровня HbA1c с  $8,25 \pm 0,673\%$  до  $7,44 \pm 0,640\%$  ( $p < 0,001$ ). Аналогичная ситуация имела место и в ГП: HbA1c снизился с  $8,17 \pm 0,823\%$  до  $7,33 \pm 0,815\%$  ( $p < 0,001$ ). В КГ уровень HbA1c снизился с  $8,11 \pm 0,869\%$  до  $7,29 \pm 0,861\%$  ( $p < 0,001$ ). Степень снижения уровня HbA1c не различалась в трех группах (во всех случаях  $p > 0,05$ ) и составила « $-0,81 \pm 0,567\%$ » в ГИ, « $-0,84 \pm 0,575\%$ » в ГП и « $-0,83 \pm 0,575\%$ » в КГ.

Таким образом, снижение уровня гликогемиoglobина во всех трех группах позволяет считать, что оно было результатом влияния общей противодиабетической терапии и не было связано с действием ариффон-ретарда или престариума. Отсутствие различий в степени снижения уровня HbA1c в трех группах позволяет заключить, что, несмотря на свое происхождение из группы тиазидовых диуретиков, ариффон-ретард, в отличие от других препаратов этой группы, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен и может применяться для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Во всех трех группах отмечены значительные  $p < 0,001$  изменения со стороны обмена липидов (ОХ, ЛПВП, ЛПОНП, ТГ), направленные на его улучшение. Во всех группах была отмечена тенденция к улучшению показателей ЛПВП, которая, однако, не достигла необходимой степени статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Наличие однонаправленных и с количественной точки зрения одинаково выраженных изменений со стороны обмена липидов во всех трех группах позволяет предполагать, что причиной этих изменений является общий комплекс терапии, назначенный больным, т.е. эти изменения не были вызваны индапамидом или периндоприлом. Эти же данные позволяют считать, что оба препарата метаболически нейтральны в отношении обмена липидов.

Выводы: монотерапия индапамидом пролонгированного действия (ариффон-ретард производства компании «Servier», Франция по 1,5 мг 1 раз в сутки) позволяет снизить систолическое и диастолическое артериальное давление у больных сахарным диабетом типа 2 с впервые выявленной артериальной гипертензией и добиться полной нормализации артериального давления в  $36,4 \pm 6,55\%$  случаев.

Монотерапия периндоприлом (престариум производства компании «Servier», Франция по 4 мг 1 раз в сутки) позволяет снизить систолическое и диастолическое артериальное давление у больных сахарным диабетом типа 2 с впервые выявленной артериальной гипертензией и добиться полной нормализации артериального давления в  $37,5 \pm 6,53\%$  случаев.

Ариффон-ретард, в отличие от других тиазидовых диуретиков, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен и может применяться для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом.

Ариффона-ретард и престариум при применении в качестве монотерапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 проявили метаболическую нейтральность в отношении обмена липидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аскеров М. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2: результаты исследования Баку: «АУРА»; 2008: 168.
2. Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Кремникова В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина; 2002: 751.
3. Вебер В.Р., Мазур Л.И. Распространенность артериальной гипертензии среди мужчин и женщин, работающих на предприятиях Великого Новгорода. Медицина труда и промышленная экология 2003; 7: 46-48.
4. Зейналов А.Ф., Алиева Т.Т. Эпидемиология нарушений толерантности к глюкозе среди городских жителей 20-59 лет. Азербайджанский журнал метаболизма 2006; 7(5): 21-24.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2: 3-7.
6. Beaghole R, Jackson R. Coronary heart disease mortality, morbidity and risk factors trends in New Zealand. Am J Cardiol. 2005; 72: 29-34.
7. Bostanjanashvily S. Prevalence of Arterial Hypertension and Ishemic Heart Disease in Tbilisi Population. Georgian Medical News 2004; 1 (106): 45-48.
8. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
9. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens. 1999; 17: 51-183.
10. Ebskov LB. Epidemiology of lower limb amputations in diabetics in Denmark. Int Orthop. 2006; 15: 285-288.

## SUMMARY

### HYPOTENSIVE AND METABOLIC EFFECT OF INDAPAMIDE AND PERINDOPRIL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ARTERIAL HYPERTENSIA

**Asgarov M.**

*Department of Internal Diseases Azerbaijan Medical University, Baku*

The aim of this work was to investigate influence of indapamide and perindopril on blood pressure and metabolism at patients with type 2 diabetes and new diagnosed arterial

hypertension. It was shown that monotherapy with indapamide lowered systolic and diastolic arterial pressure and allowed to achieve full normalization of arterial pressure in 36,4±6,55% of cases. Monotherapy with perindopril also lowered systolic and diastolic arterial pressure and allowed to achieve full normalization of arterial pressure

in 37,5±6,53% of cases ( $p>0,05$ ). Indapamide and perindopril had no negative effect on glycemia (HbA1c) and have shown a metabolic neutrality concerning lipids.

**Key words:** type 2 diabetes, arterial hypertension, indapamide, perindopril.

## РЕЗЮМЕ

### ГИПОТЕНЗИВНЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИНДАПАМИДА И ПЕРИНДОПРИЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аскеров М.М.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра внутренних болезней, Баку*

Целью данного исследования явилось оценить эффективность индапамида и периндоприла на артериальное давление и метаболизм у больных сахарным диабетом типа 2 с вновь выявленной артериальной гипертензией. Показано, что монотерапия индапамидом снижает систолическое и диастолическое артериальное давление и позволяет добиться полной нормализации артериального давления в 36,4±6,55%

случаев. Монотерапия периндоприлом также снижает систолическое и диастолическое артериальное давление и позволяет добиться полной нормализации артериального давления в 37,5±6,53% случаев ( $p>0,05$ ). Индапамид и периндоприл не оказывают отрицательного влияния на гликемию (гликогемоглобин) и метаболически нейтральны в отношении липидов.

---

### OSMOLAR GAP IN THE CLINICAL PRACTICE AND THE WAY OF DECREASE THE QUANTATIVE DATA OF OSMOLAR GAP BY USING FUNDAMENTALLY NEW METHOD MEASURING OF OSMOLALITY

Gelbakhiani G. P., Ebralidze K. Z., Zedania Z. S., Tugushi M. G.

*Tbilisi State medical university, department of general therapy,  
biophysical laboratory department of general therapy*

Measurement of osmolality of biological liquids is particular importance for value osmoregulation. For measurement osmolality of biological liquids generally use cryoscopic and parceling pressure of steam methods [1]. Using mentioned two different methods, those are based on the different physical-chemical parameters has some complications. Those complications are explained by difficult organic and inorganic structure of biological liquids [1-3]. The term osmolar gap is used in clinical practice, which means loss some parts of measurement osmolality(9). This moment is explained by imperfection of the using methods. A distinction between actual and calculated osmolality suggests the accumulation of unmeasured osmoles – osmolar gap. For example, osmolality of blood serum can be calculated from the following formula:

$$\text{Osmolality} = 2(\text{Na meq/dl}) + \frac{\text{BUN mg/dl}}{2,8} + \frac{\text{glukoze mg/dl}}{18}$$

As we see from this formula each particle has a unit value of 1, so if a substance ionizes, each ion contributes the same amount as a nonionizable molecule. Osmolality of urine also has similar nature. Decrease the quantitative data of osmolar gap is very actual problem to day and to resolve this question is decisive to calculate all dissociated ions in the biological liquids [4-6,9]. Literary sources point out specially meaning to increased anion gap acidosis (increased unmeasured anions). The hallmark of this disorder is that metabolic acidosis (thus low  $\text{HCO}_3^-$ ) is associated with normal serum  $\text{Cl}^-$ , so that anion gap increases. It is also actual attach importance to anion gap for value osmolality of urine within hyperchloremic metabolic acidosis, when increased renal  $\text{NH}_4\text{Cl}^-$  excretion [7-9].

The aim of our research was measuring of osmolality of biological liquids – blood serum and urine by fundamentally new measuring method of osmolality and with the help of this method decrease the quantitative data of osmolar gap.

**Material and methods.** The research was made in the biophysical laboratory department of general therapy. The study was carried out 44 patients with cardiac insufficiency and 77 pregnant women in the III term of pregnancy under the test of Zimnicki. Osmolality of biological liquids – blood serum and urine was measured by fundamentally new measuring method. The method is based on the total specific electroconductivity of available electrolytes in the liquid to be measured. The electrical scheme and methodical rule of this method is based on the two patents about measurement osmolality, those patents are received by G. Gelbakhiani (#1521039 and #4719485/14). This method implies to measure the total sum of electrolytes all dissolved salts in the biological liquids. By this way this method allows to measure blood and urine osmolality with high precision,

which reduces osmolar gap. Solute concentration is usually expressed in terms of osmolality. The number of particles in solution (either molecules or ions) determines the number of milliosmoles. Each particle has a unit value of 1, so if a substance ionizes, each ion contributes the same amount as a nonionizable molecule. For example, glucose in solution is nonionizable. Therefore, 1 mmol of glucose has an osmole concentration of 1 mosm/kgH<sub>2</sub>O. One millimole of NaCl, however, forms two ions in water (one Na<sup>+</sup> and one Cl<sup>-</sup>) and has an osmole concentration of roughly 2 mosm / kgH<sub>2</sub>O [9].

Received data were analyzed statistically and checked up by hypothesis about equality of average measures, Student t test, X (Pearson), CI 95% confidence interval.

**Results and their discussion.** The study has involved 44 patients with different degree of chronic cardiac insufficiency (classification of New York) – accordingly I group and 10 practically healthy subjects consisting the II group-control group.

Table 1. Osmolality of biological liquids – blood serum and urine in the patients with cardiac insufficiency under the test of Zimnicki

Index	I groupe (n=10)	II groupe (n=44)
Uosm (el) mosm/kgH <sub>2</sub> O	783,9±114,6 P<0,05 CI 95% [670,3-900,5]	313,7±78,5 CI 95% [242,1-399,1=019]
Uosm (ur) mosm/kgH <sub>2</sub> O	590,5±110,2 P<0,05 CI 95% [480,5 – 700,2]	307,3±50,6 CI 95% [228,3-329,5]
Uosm mosm/kgH <sub>2</sub> O	1250,5±251,3 P<0,0594,5-700,2 CI 95% [1000,2-1502,8]	621,0,6±99,7 CI 95% [500,9-700,3]
Posm (el) mosm/kgH <sub>2</sub> O	295,0±6,85 P<0,0594,5-700,2 CI 95% [289,7-303,4]	297,5±13,05 CI 95% [284,5-310,6]
Posm (ur) mosm/kgH <sub>2</sub> O	4,4±1,29 P<0,0594,5-700,2 CI 95% [3,2-5,79]	8,8±2,4 CI 95% [6,7-11,5]
Posm mosm/kgH <sub>2</sub> O	300,2±7,35 P<0,0594,5-700,2 CI 95% [294,1-308,8]	0306,8±8,5 CI 95% [294,6-311,6]

*P – authenticity I groupe in comparison with II groupe*

As shown in the table 1 in the control group the data osmolality of electrolytes the urine changes within 670-900mosm/kgH<sub>2</sub>O, osmolality of urea changes within 480-700 mosm/kgH<sub>2</sub>O. The sum of their data gives changes within 1000,2-1502,8mosm/kgH<sub>2</sub>O. The high data of excreting urea gives high data of osmolar index says about normal physiological process of healthy kidneys.

The index of blood osmolality in the practically healthy subjects is 300,2mosm/kgH<sub>2</sub>O (table 1). The high data of

index depends on ability of measurement method catch all ions and cations in the biological liquids and by this way decrease quantitative data of osmolar gap.

The function of kidneys in the patients with cardiac insufficiency of heart is much diminished in this stage. The obtained data obviously shows this process. Osmolality of urine is decreased and changes within 500,9-700,3 mosm/kgH<sub>2</sub>O, average - 606,6mosm/kgH<sub>2</sub>O (table 1). The composition part of this index has importance meaning. The

osmolar data of electrolytes and urea is almost equal and is accordingly - 313,7 and 307,3 mosm/kg,H<sub>2</sub>O(table 1). The osmolality of blood serum is little increased - average 306,8mosm/kgH<sub>2</sub>O. We have analyzed the result of our research, which shows that new method of measuring osmolality works effective and is good indicator to show decrease function of kidneys. In accordance with the received results, we can say, that in all cases research of osmolality, new method gives premature data of kidneys dysfunction.

We also value the osmolar data of serum blood and urine obtained by using new measurement method of osmolality in the patients with pre-eclampsia in the III term of pregnancy. The study has involved 22 pregnant women with preeclampsia – I group and 55 pregnant women, with physiology pregnancy – II group-control group. The patients of the I group were divided into the 2 subgroups IIa – patients, who have taken salt as usual 12 women, IIa – patients, who have reduced taking salt in her food rations – 10 women.

Table 2. Osmolality of biological liquids – blood serum and urine in the III term of pregnancy under the test of Zimmnicki

Index	I group (n=55)	II groupe (n=22)	
		IIa subgroup (n=12)	Ia subgroup (n=10)
Uosm mosm/kgH <sub>2</sub> O	840,3±61 P<0,02* CI95%[779,3-901,3]	400,6±42,6 P<0,05*** CI 95%[358-443,3]	415,4±30,6 P<0,05** CI 95%[395-456]
Posm mosm/kgH <sub>2</sub> O	279,4±1,4 P>0,05* CI 95%[278,0-283]	285,6±1,9 P>0,05*** CI 95%[280-286,2]	283,2±0,5 P>0,05** CI 95%[282,7-284]
Uosm/Posm	3,01±0,15 P<0,01* CI 95%[2,86-3,16]	1,4±0,42 P<0,05*** CI 95%[0,98-1,82]	1,5±0,47 P<0,05** CI 95%[1,03-1,97]

P\*- authenticity I groupe in comparison with IIa subgroup; P\*\* - authenticity I groupe in comparison with IIb subgroup; P\*\*\*- authenticity IIa subgroup in comparison with IIb subgroup

As shown in the table 2 data of urine osmolality in the control group changes within 840±61mosm/kgH<sub>2</sub>O, in the Ia subgroup this index is decreased and changes - within 400,6±42,6mosm/kgH<sub>2</sub>O and in the IIa subgroup this index is also decreased and changes - within 415,4±30,6mosm/kgH<sub>2</sub>O. At the same time in all groups the index of the blood serum osmolality is within normal data(2,5). The parameter, which shows kidneys function is depend on the data of osmolality obtained by new method remarks real picture advantage of the new method.

Conclusion: The obtained data shows obviously, that new conductance-measuring method of osmolality works effective in cases of diverse diseases to calculate osmolar substance with different level in the biological liquids. The study reveals the high prevalence to divide biological liquids into organic and inorganic parts and measurement osmolality so, because as results show to value osmoregulation like this is much better and punctual. In accordance with this way quantitative data of osmoalar gap becomes lesser, because the sum of osmolar active substance is measured absolutely. How ever we have to say, that new conductance-measuring method of osmolality works badly in situations, when we have substance, those electroconductivity can not calculate. We can conclude by the obtained data that new conductance-measuring method of osmolality works effective, when all cations and anions are dissociated. Such situation provides to measure the sum of whole dissociated

ions. Biological liquids involve several organic and inorganic components. According our results new conductance-measuring method of osmolality works much better, then cryoscopical and parceling pressure of steam methods. It is known, that data of osmolality is depend more on all dissociated anions, then – undissociated substance. Such principle of measurement much decreases the quantitative data of osmolar gap. New conductance-measuring method of osmolality has some more quality property, it does not need standardizing every day by control solution, which makes separate analysis cheaper and easier.

## REFERENCES

1. Витворг Д.А., Лоренс Д.Р. Руководство по нефрологии, методы исследования почек. М.: "Медицина"; 2000: 73-75.
2. Шюк О. Функциональное состояние почек. Прага: "Медицинское издательство"; 1982: 263-270.
3. Adrogue H., Madius N. Hyponatremia. New British Journal of medicine 2000; 342 (21): 1581-1589.
4. Ahmed AS.- Pre-eclampsia: multisystem involment and maternal risks. J R Soc Health 2002; 122(4): 211-212.
5. Fall PJ. Hyponatremia and hypernatremia. A systematic approach to causes and their correction. Postgrad Med. 2000; 107(5): 75-82.
6. Guthrie D., Yucha C. Urinary concentration and dilution. Nephrol Nurs J. 2004; 31(3): 297-301.
7. Laloe PA., Wong A., Murphy MJ. Results of measurement of urine osmolality and sodium in the evaluation of severe hyponatremia. J Clin Pathol. 2002; 55(12): 893-896.

8. Tierney L.Jr., McPhee S.J., Papadakis M.A. Current Medical diagnosis and treatment. 2005; "Medical publishing Division". edition 44: 837-866.

## SUMMARY

### OSMOLAR GAP IN THE CLINICAL PRACTICE AND THE WAY OF DECREASE THE QUANTITATIVE DATA OF OSMOLAR GAP BY USING FUNDAMENTALLY NEW METHOD MEASURING OF OSMOLALITY

**Gelbakhiani G., Ebralidze K., Zedania Z., Tugushi M.**

*Tbilisi State medical university, department of general therapy, biophysical laboratory department of general therapy*

Measurement of osmolality of biological liquids is particular importance for value osmoregulation. The aim of our research was measuring osmolality of blood serum and urine by using fundamentally new measuring method of osmolality; method allows decreasing the quantitative data of osmolar gap. The study was conducted on 44 patients with cardiac insufficiency and 77 women in the III term of pregnancy under the test of Zimnicki. Osmolality of biological liquids – blood serum and urine was measured by using fundamentally new method – new conductance-measuring method of osmolality. The method is based on the total specific electroconductivity of available electrolytes in the liquid to be measured. The electrical scheme and methodical rule of this method is based on the two patents about measurement osmolality, those patents are received by G. Gelbakhiani (#1521039 and #4719485/14). This method implies to measure the total sum of electrolytes all dissolved salts in the biological liquids. By this way this method allows to measure blood and urine osmolality with high precision, which reduces osmolar gap.

**Key words:** measurement of osmolality, osmolar gap, biological liquids.

## РЕЗЮМЕ

### ОСМОЛЯРНЫЙ РАЗРЫВ (ПРОБЕЛ) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ЕГО УМЕНЬШЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВОГО МЕТОДА ИЗМЕРЕНИЯ ОСМОЛЯРНОСТИ

**Гелбахиани Г.П., Эбралидзе К.З., Зедания З.С., Тугуши М.Г.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент общей терапии, биофизическая лаборатория департамента общей терапии*

Измерение осмолярности биологических жидкостей имеет большое значение для оценки осморегуляции. На сегодняшний день пользуются измерением натрия, мочевины и глюкозы для определения осмолярности плазмы крови. В клинической практике существует термин осмолярный разрыв (пробел), что означает потерю доли осмолярности в биологических жидкостях, что происходит из-за несовершенства используемых методов. Нашей задачей является применение принципиально нового метода измерения осмолярности, который основывается на суммарной электропроводности в биологических жидкостях (авторское право проф. Г. Гелбахиани (#1521039 and #4719485/14). Исследование проведено в департаменте общей терапии Тбилисского государственного медицинского университета. Наблюдались пациенты с различными патологиями, 44 пациента с сердечной недостаточностью, 22 беременные женщины с преэклампсией. Полученные результаты позволяют заключить, что предложенный прибор надежен при измерении осмолярности разной патологии. Наиболее эффективен он при измерении осмолярности мочи. Выявлено, что разделение биологической жидкости на органическую и неорганическую части обеспечивает более надежную оценку результатов осморегуляции, что выражается в понижении осмолярного пробела и точности измерений суммарного количества осмоактивных веществ.

## ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Гаджиева Н.Н.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра неонатологии, Баку*

За последние десятилетия наблюдается существенный прогресс в изучении механизмов развития, изменения и подавления боли [9]. В связи с новыми взглядами на боль и ее профилактику у новорожденных детей, возрос интерес педиатров-исследователей к болевому синдрому. Однако, диагностика и лечение боли у новорожденных остается на очень низком уровне [8,10].

Ранее считалось, что в результате незаконченной миелинизации периферических нервных волокон у недоношенных новорожденных болевая чувствительность понижена – на что указывает и незрелость реакций организма [5].

Известно, что субстанция П и эндогенные опиоиды имеются даже у развивающегося плода. У новорожденных 30-недельного гестационного возраста имеются болевые нервные окончания в коже, периферические нервы, которые анатомически связаны с задними рогами спинного мозга, и полная миелинизация центральной нервной системы (ЦНС) [5].

В нормальных условиях боль играет роль важного защитного механизма. Она вызывает соответствующие адаптивные реакции, направленные на устранение болевого воздействия или самой боли, которая, как обычная сенсорная модальность, сигнализирует о достижении физиологических границ функции, за пределами которых находится повреждение. Согласно современным представлениям, развитие любого болевого синдрома включает механизмы периферической и центральной сенситизаций, образование генератора усиленного возбуждения патологической алогической системы, на основе которой формируется конкретная клиническая форма болевого синдрома [13]. Известно что, основу патогенеза хронической патологической боли составляет дефицит антиноцицептивных механизмов [7].

В ответ на воздействие сверхпороговых раздражений аллогенные факторы вызывают болевую реакцию. Аллогенные медиаторы высвобождаются, в основном, из альтерированных клеток в зоне повреждения патогенными факторами и вызывают болевую реакцию. Вследствие нарушения кровообращения медиаторы - продукты распада, резорбируются из зоны повреждения в кровь в незначительном количестве, что способствует созданию их высокой местной концентрации, вызывающей сильное возбуждение афферентов [11]. Некоторые

исследования последних лет [12] доказывают, что при болевом синдроме у новорожденных среди аллогенов медиаторов наиболее информативными являются нейрорепептиды - субстанция П и нейрокинин А.

Недоношенный новорожденный может ощущать различную боль, поэтому недостаточная ее диагностика и неадекватная терапия могут привести к неблагоприятным физиологическим эффектам [6]. Все испытываемые ребенком болевые ощущения относятся к категории острой и рецидивирующей, или персистирующей боли, которая без коррекции приводит к болевому синдрому. Острая боль – это недавняя боль, повторяющаяся всего один раз, которая исчезает при устранении повреждения. Рецидивирующая – продолжающаяся длительно и несколько раз в день, которая без анальгезии может превратиться в болевой синдром [2]. Мы располагаем большим арсеналом фармакологических препаратов, позволяющих контролировать боль [3,6]. Имеется множество исследований, касающихся оценки эффективности фармакодинамики, фармакокинетики и осложнений различных анальгетиков у новорожденных. Однако, выявленные неблагоприятные побочные эффекты анальгетиков препятствуют их применению у новорожденных [9] Анальгезирующее действие могут оказывать не только собственно анальгетики, но и комплексные гомеопатические препараты [1]. Одним из них, не имеющих никаких побочных действий, является траумель С, фирмы «Биологише Хаймиттель Хеель Гмбх», Германия. В состав препарата входят 12 растений и 2 минерала. Действуя на биологическую систему, он связывает и выводит токсичные для организма вещества.

Траумель С обладает модулирующим эффектом на реактивный кислород с помощью активации нейтрофилов и ингибирует высвобождение медиаторов воспаления и нейрорепептидов. Предполагается, что это действие осуществляется через влияние на специфическую сигнальную трансдукцию. Наиболее выраженное анальгетическое действие проявляют компоненты - арника, аконит, белладонна, хамомилла, гамамелис, гиперикум [4].

Целью исследования явилось определение физиологических и биохимических реакций организма на болезненные процедуры, которым подвергаются недоношенные новорожденные с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы и опреде-

ление возможных путей их коррекции, выявленных изменений траумелем С.

**Материал и методы.** Исследование проводилось открыто в Научно-исследовательском институте педиатрии имени К. Фараджевой. Материалы для контрольной группы взяты в роддоме №5 им. Ш. Алескеровой. Разрешение Комитета по биоэтике МЗ Азербайджанской Республики было получено в Баку 04.12.2004.

Под наблюдением находились 79 недоношенных новорожденных. Из них 62 детей с поражением ЦНС легкой, средней и тяжелой степени составили основную группу. 17 практически здоровых новорожденных, родившиеся от физиологической беременности и родов, составили контрольную группу. В зависимости от проводимого лечения новорожденные основной группы были разделены на 3 подгруппы: в первую подгруппу вошли 20 детей, получавшие традиционное лечение без анальгезии (ПА группа сравнения); ПВ группу составили 23 новорожденных, получавшие как традиционное, так и антигомотоксическое средство в виде препарата траумель С в инъекции (в/в, в/м); 19 новорожденных составили третью подгруппу (ПС), которым проводилась терапия препаратом траумель С per os. У всех недоношенных основной группы имелось поражение ЦНС различной степени тяжести.

17 недоношенных детей составили контрольную группу с гестационным возрастом выше 35-и недель. Вес детей соответствовал их гестационному возрасту, так как под нашим наблюдением находились дети, гестационный возраст которых был выше 32-х недель. Дети находились под наблюдением с рождения до 28-и суток.

Детям с легкой формой поражения ЦНС назначали таблетированную форму, а при средней и тяжелой форме – инъекционную форму траумель С.

Лечение проводилось в течение 20-и дней, начиная с 3-х суток. Всем детям за 30 минут до болезненной манипуляции на поверхность кожи наносили мазь траумель С. Из аллопатических препаратов до болезненных

манипуляций применялся анальгин, в исследуемой группе - траумель С.

Исследование проводилось по единому плану. У всех недоношенных детей проводилась оценка острой боли по бальной шкале RIPP (Стивенс и др. 1996). Шкала RIPP объединяет следующие вопросы: гестационный возраст, поведенческие реакции и мимические реакции (нахмуривание, зажмуривание, носогубная борозда), частота сердечных сокращений. Минимум 6 баллов - нет боли, максимум 21 балл – максимальное выражение боли. Помимо этого, нами изучены гемодинамические показатели вегетативной нервной системы, такие как артериальное давление, частота сердцебиения и дыхания, оценивающиеся во время болевого воздействия и спустя 5 минут после него. В качестве диагностического теста были исследованы нейрокинин А и субстанция П на 1-3, 5-7 и 26-28-ые сутки жизни в сыворотке по принципу конкурентного иммуноферментного анализа («PENINSULA LABORATORIES», США). Эффективность анальгезии оценивалась согласно листу контроля эффективности обезболивания [10] (0-5 баллов хорошее обезболивание), которая регистрирует: сон во время данного часа, гримасу, плач, спонтанную двигательную активность, ответ на стимуляцию, сгибание пальцев, сосание, мышечный тонус, продолжительность плача, сердечный ритм, среднее артериальное давление. Наряду с этим, после нанесения болевого раздражения, мы использовали шкалу самоуспокоения Parker S. (от 1 до 3 баллов). Если при взятии на руки ребенок не успокаивается, дается оценка в 1 балл, при легком успокоении – 3 балла.

У всех матерей обследованных новорожденных был проведен анамнез беременности и родов. Анализ анамнестических данных показал что, у 3-х из 62-х женщин беременность и роды протекали без осложнений. В большинстве случаев беременность протекала с осложнениями в виде гестозов, гипертонуса матки, угрозы прерывания беременности и анемии.

Характеристика основной и контрольной групп исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп исследования

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Количество детей	62	17
Мальчики	29	12
Девочки	33	5
Масса тела при рождении, гр	2116±34,8 (1550-2500)	2068±76,68 (1500-2500)
Длина тела при рождении	44,5 (42-49)	49 (48-50)

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 2-4. Как видно из таблицы 2, на восприятие боли влияет степень

поражения ЦНС, так как при тяжелой степени поражения ЦНС, поведенческая реакция на боль достоверно снижается.

Таблица 2. Показатели острой боли по шкале RIPP в зависимости от проводимого лечения

Группы	ПА контрольная группа (n=17)	ПВ - поражение ЦНС легкой степени (n=20)	ПС поражение ЦНС средней степени (n=23)	ПД - поражение ЦНС тяжелой степени (n=19)
RIPP	5,76±0,46 (4-10)	14,95±0,29 (14-17)	14,7±0,65 (10-19)***	7,89±0,51 (5-13)**###

примечание: статистическая достоверность различий между показателями:  
по сравнению с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ;  
по отношению к группе сравнения: # –  $p_0 < 0,05$ ; ## –  $p_0 < 0,01$ ; ### –  $p_0 < 0,001$

Кроме поведенческих реакций болевого синдрома, определяли клинические и лабораторные показатели вегетативной нервной системы. Нами впервые опреде-

лен уровень алгомаркеров (нейрокинин А и субстанция П) у недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести поражения ЦНС.

Таблица 3. Показатели алгомаркеров у недоношенных детей в зависимости от вида терапии

Показатели	Контрольная группа (n=17)	Группа сравнения (n=26)	Основная группа n=36		
			Траумел С в/в или в/м (n=15)	Траумел С per os (n=21)	
Нейрокинин А	1-3 сутки жизни	17,52±3,73 (0,5 – 35)	79,87±7,83 (12,3-115,8) ***	70,05±6,31 (36-112)***	64,35±4,42 (14,5-103)***
	7-10 сутки жизни	2,8±0,39 (10,5 – 5)^^	76,86±4,58 (49,3-104)***	57,99±6,04 (21-110)***,#	41,06±4,52 (12-84) ^^,###,***
	26-28 сутки жизни	2,08±0,22 (0,5 – 3)^^	72,31±6,04 (14-102)***	52,99±5,76 (21-100)***,#	15,98±2,2 (8-42) ***,###,^^
Субстанция П	1-3 сутки жизни	2,5±0,789 (0,05 – 6)	13,02±1,18 (7,2-21)***	7,29±1,22 (12,2-16)##,***	7,77±0,88 (2,2-14,1) ***,##
	7-10 сутки жизни	1,23±0,39 (0,02 – 3,4)	14,46±0,91 (9-22)***	6,69±1,06 (1,9-15,3) ***,###	6,32±0,68 (1,1-12) ***,###
	26-28 сутки жизни	0,34±0,09 (0,01 – 0,8)^	16,27±0,67 (14-22)^,***	5,527±0,67 (2-14)***,###	4,04±0,25 (2-8) ***,###,^^

примечание: статистическая достоверность различий между показателями:  
по сравнению с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ;  
сравнение показателей 1-3 дня: ^ –  $p_1 < 0,05$ ; ^^ –  $p_1 < 0,01$ ; ^^ –  $p_1 < 0,001$ ;  
по отношению к группе сравнения: # –  $p_0 < 0,05$ ; ## –  $p_0 < 0,01$ ; ### –  $p_0 < 0,001$

У недоношенных контрольной группы в динамике неонатального периода отмечается достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) нейрокина А в пределах от 17,52 до 2,08 ng/ml, субстанции П - от 2,5 до 0,3 ng/ml по сравнению с больными новорожденными (таблица 3).

При сопоставлении результатов выявлено, что у недоношенных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, получавших традиционную аллопатическую терапию с первых суток жизни, выявляется значительно высокий уровень нейрокина А и субстанции П, сохраняющийся до конца первого месяца жизни. Установлено также, что при применении аллопатической терапии, на 7-10-ые сутки жизни нейрокин

А и субстанция П составляют 76,86 и 14,46 ng/ml, соответственно, что указывает на развитие болевого синдрома.

Наряду с этим, в зависимости от вида терапии, был установлен неоднородный характер изменений маркеров болевого синдрома. Если при стандартном методе лечения уровень нейрокина А и субстанции П нарастает, то применение антигомотоксической терапии (траумел С в виде инъекций, таблеток и мази) способствует их снижению. Наиболее выраженный эффект получен при применении траумеля С per os, так как наличие лактозы в таблетизированной форме потенцирует его анальгетический эффект [8].

При использовании траумел С, концентрация субстанции П уменьшается в 2 раза, принимая значения 6,32 ng/ml, что связано с его анальгетическим эффектом на болевую реакцию.

При сравнительной оценке эффективности траумел С

у новорожденных основной группы выявлено, что показатели шкалы PIPP и Parker достоверно меньше по сравнению с таковыми у новорожденных, получавших стандартное лечение ( $p < 0,001$ ); наряду с этим эффективность анальгезии улучшается в 2 раза (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительная оценка эффективности траумел С у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

Показатели	Группа сравнения (n=26)	Основная группа (n=36)	
		Траумел С в/в или в/м (n=15)	Траумел С per os (n=21)
PIPP	7,05±0,58	10,93±0,99 (5-16)***	6,28±0,54 (3-11)***
Эффективность анальгезии	12,6±1,17	9,43±1,3 (6-9)***	5,6±0,38 (5-8)***
Parker	1,05±0,55	2,06±0,15 (2-3)***	2,79±0,09 (2-3)***

Таким образом, полученные результаты показали, что применение препарата траумел С снижает частоту и тяжесть болевого синдрома. У недоношенных детей основной группы отмечалось более динамичное улучшение состояния.

#### Выводы.

Содержание нейрокина А в сыворотке крови является маркером тяжести состояния, оптимальности адаптационных процессов и прямопропорционально интенсивности болевого синдрома у новорожденных. Применение траумела С перед болевым воздействием (per os, в/в или в/м с аппликацией мазью траумел С) способствует снижению интенсивности боли.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блэк Э., Макьюан А. Детская анестезиология. М.: Изд. «Практика» 2007; 221.
2. Веммер У. Болевые синдромы у детей. Биологическая медицина 2004; 2: 26-29.
3. Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. М.: Изд. «МИА» 2006; 74.
4. Ильенко Л.И. и др. Комплексный биологический препарат траумель С и его использование в педиатрии. М.: Информационное письмо 2004; 50.
5. Курек В.В., Кулагин А.Е., Руководство по неотложным состояниям у детей М.: Мед. Лит. 2008; 399-420.
6. Михельсон В.А., Жиркова Ю.В., Манерова А.Ф. Боль и новорожденный ребенок. Анестезиология и реаниматология 2004; 1: 4-10.
7. Муляр А.Г., Рабинович С.А., Зорян Е.В. Патологические аспекты болевого синдрома и его фармакологическая коррекция. М.: Изд. «МИА» 2005; 84.
8. Озек Е. Неонатология. 2007.
9. Пальчик А.Б., Бочкарева С.А., Шабалов Н.П. Диагностика боли у новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 52(2): 11-15.

10. Ушкалов Е.А. Анальгетики у детей. Педиатрия 2004; 5: 88-93.
11. Шабалов В.А. Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении неврогенных болевых синдромов. Боль 2007; 2 (15): 2-10.
12. Eccleston C., Crombez G. Attention and pain: merging behavioral and neuroscience investigations. Pain 2005; 113(1-2): 9-19.
13. Grunau R.E., Holsti L., Haley D.W. et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the neonatal intensive care unit (NICU). Pain 2005; 113 (3): 293-300.
14. Kingery W.S., Davies M.F., Clark J.D. A substance P receptor (NK1) antagonist can reverse vascular and nociceptive abnormalities in a rat model of complex regional pain syndrome type II. Pain 2003; 104 (1-2): 75-84.
15. O'Connor, Motl R.W., Broglio S.P., Ely M.R. Dose-dependent effect of caffeine on reducing leg muscle pain during cycling exercise is unrelated to systolic blood pressure. Pain 2004; 109 (3): 291-298.

#### SUMMARY

#### EVALUATION AND CORRECTION OF THE PAIN SYNDROME IN PREMATURE NEWBORNS WITH CNS INFRINGEMENT

Hajiyeva N.

Faculty of Neonatology of the Azerbaijan Medical University, Baku

Premature newborn may feel different kinds of pain, thus incomplete diagnostics and unjustified therapy may lead to unfavourable physiological effects. All the pain feelings that a child experiences are acute and recurrent or persistent leading to a pain syndrome if there is no intervention. Currently a huge arsenal of pharmacological drugs is available to control pain. There are a lot of researches described in the literature on the effectiveness of the pharmacodynamics,

pharmacokinetics and complications related to administration of different analgetics in newborns. However the unfavorable complications identified prevent their use in newborns. Analgesic effect can be made not only by proper analgetics, but combined homeopathic medications as well. One of such medications, which has no side effects is Traumel S. The current paper reflects outcomes of the clinical research took place over the 79 pre-term newborns with infringement of the CNS who are subject of a big number of the prescribed treatment manipulation and procedures whereas most of them are quite painful. There is necessity of applying anesthesia treatment for avoiding clinical and biochemical consequences of the pain syndrome. Application of the Traumel C intramuscularly or Traumel C ointment per os just before and during painful manipulation affect drop pain level of a newborn. Appreciation of pain is subject to the level of CNS lesions because during severe

disorders behavioral reaction to pain is certainly reduced. Premature newborns from control group, in the dynamics of neonatal period, manifested reliable reduction ( $R < 0,05$ ) of neurokinin A from 17.52 to 2.08 ng/ml, substance P from 2.5 to 0.3 n/ml compare to seek newborns. During comparison of the results it was revealed that premature newborns, with hypoxemic-ischemic lesion of CNS, treated based on traditional allopathic therapy from the first day of life, manifest significantly high level of neurokinin A and substance P, maintained until the end of first month of life. It was also determined that during the use of allopathic therapy on 7-10<sup>th</sup> days of life neurokinin A and substance P form 76.86 and 14.46 ng/ml respectively, confirming the development of pain syndrome.

**Key words:** pain syndrome, CNS infringement, Traumel S, Neurokinin A and Substance P.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Гаджиева Н.Н.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра неонатологии, Баку*

В статье представлены результаты исследования в стационаре 79-и недоношенных новорожденных с поражением центральной нервной системы, которые подвергаются весьма болезненным манипуляциям и процедурам. Для предотвращения клинических и биохимических последствий болевого синдрома

обосновывается необходимость применения обезболивающих препаратов. Применение траумел С перед и во время болевого воздействия (per os, в/м или в/в с аппликацией мази траумел С) снижает интенсивность боли у новорожденных.

---

### НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ МЫШЬЯКОМ

Манджавидзе Н.Ш., Зедгинидзе А.Г., Гагошидзе М.В., Гвимрадзе Х.А., Антелави М.О.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии;  
Педиатрическая клиника им. М. Гурамиивили; Институт гематологии и трансфузиологии*

За последние десятилетия большое внимание уделяется изучению экологических факторов на здоровье человека [7]. Загрязнение мутагенами окружающей среды действует не только на генетический аппарат, но практически на все системы организма [6]. Наиболее лабильным является организм детей [1,8].

За 2003-2008 гг. мы интенсивно изучали состояние здоровья детей, проживающих в Лухунском ущелье Верхней Рачи, где многие годы производили добычу и хранение мышьяка (As). В этом регионе констатировано повышение уровня As в почве, осадках и сточных водах [4]. Мутагенные и ток-

сические свойства мышьяка изучаются во многих странах [9].

В наших предыдущих исследованиях [3] в результате педиатрического мониторинга выявлено повышение ежегодной заболеваемости острыми респираторными болезнями детей и подростков, проживающих в этом регионе (I группа) по сравнению с аналогичным контингентом (II группа), проживающим в Амбролаури и близрасположенных сёлах, расположенных в отдалении более, чем в 50-и километров от Лухунского ущелья ( $t \geq 2$ ) [2].

Была установлена связь заболеваемости детей и подростков ОРЗ с количеством микроядер (МЯ) в экфолиативных клетках полости рта, регистрирующих цитогенетические нарушения [1].

В 2008 году в рамках национального гранта №216, в вышеуказанных двух регионах был проведён повторный педиатрический мониторинг. Как и в предыдущие годы, в структуре заболеваемости детей преобладали заболевания органов дыхания.

Целью данного исследования явилось определение цитогенетических, гематологических и иммунологических параметров с параллельным определением содержания As в крови и моче детей и подростков, проживающих в Лухунском ущелье, г. Амбролаури и близрасположенных сёлах; установление корреляционных связей между концентрацией As и иммунологическими показателями.

**Материал и методы.** Нами использован метод открыто контролируемых когорт. Случайная выборка детей осуществлялась методом компьютерных программ. Под наблюдением находились 43 школьника (7-16 лет); 21- в I и 22- во II группе. Проводились цитогенетические, гематологические и иммунологические анализы с параллельным исследованием содержания As в крови и моче.

Цитогенетический анализ включал выявление хромосомных нарушений в клетках 72-часовых культур периферической крови, определение уровня МЯ в бинуклеарных лимфоцитах периферической крови и подсчёт ассоциаций акроцентрических хромосом в метафазах.

Иммунологический статус определялся с помощью изучения Т лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана, В лимфоциты – методом комплементарных розеток (M.Jondal et al). Определение класса иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM,) проводилось по методу радиальной иммунодиффузии (Manchini G. et al.).

Уровень мышьяка в крови и моче определялся фотометрическим методом с использованием диэтилди-фиокарбаната серебра. Чувствительность метода полностью соответствует международным стандартам (JSO)

Всем обследуемым был сделан анализ периферической крови. Статистическая обработка количественных данных включала подсчет средних арифметических величин и стандартного отклонения с применением пакета статистических программ SPSS 11.5. Достоверные различия между группами рассчитывались по коэффициенту Стьюдента, коэффициенты корреляции – по Пирсону

**Результаты и их обсуждение.** Хромосомный анализ выявил единичные структурные нарушения (ацентрические фрагменты, обменные нарушения и дицентрические хромосомы) в I группе. В этой же группе отмечено повышение уровня МЯ в бинуклеарных лимфоцитах -  $0,024 \pm 0,0013$ . У детей II группы, при анализе 100 метафаз в каждом случае, хромосомные аномалии не обнаружены, а количество МЯ на клетку составило  $0,017 \pm 0,0007$  (N: 0,014 – 0,017).

Количество ассоциаций акроцентрических хромосом на клетку в I группе, в среднем, равнялось  $0,3 \pm 0,05$ , при этом у двух детей этот показатель составил 0,9 и 0,72; средний индекс ассоциаций во II группе -  $0,25 \pm 0,01$ ; ни у одного из обследованных он не превышал 0,3, а в I группе у 4-х из 21-го обследованного количество ассоциаций составило 0,42; 0,58; 0,72; и 0,9. Индекс 0,3 следует считать нормой для детей, а повышение этого показателя ( $>4$ ) расценивать как ответ на мутагенное воздействие.

В изученных гемограммах ни в одной из групп грубых отклонений не наблюдалось, однако отмечалась тенденция к повышению числа моноцитов у детей I группы, составляя  $10,5 \pm 0,46$ , тогда как во II группе среднее число моноцитов равнялось  $8,7 \pm 0,35$ . У детей с моноцитозом ( $>10\%$ ) параллельно регистрировалось также снижение количества Т лимфоцитов с изменением соотношения их фракций. Общее количество Т лимфоцитов в I группе составило  $32 \pm ,8$ , а во II группе -  $39 \pm 1,1$ .

Было констатировано значительное различие и в показателях содержания As в крови и моче обследованных. В I группе они составили  $39,4$  мкг/л и  $14,25$  мкг/л соответственно, тогда как во II группе эти показатели равнялись  $29,7$  мкг/л и  $1,27$  мкг/л. В обеих группах проведено сопоставление полученных данных с действующими нормами (таблицы 1 и 2).

Таблица 1. Иммунологические показатели крови и концентрация мышьяка в крови и моче у детей, проживающих в Лухунском ущелье (I группа)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	норма	t	p
As в крови мкг/л)				39,46	32,659			
As в моче (мкг/л)				14,25	12,114			
T com	22	21	38	31,91	4,99	<b>45-50</b>	-10,03	0,0000
T act	11	0,6	11	7,60	2,898	<b>17-25</b>	-15,33	0,0000
Thelp	11	12	286	41,18	81,310	<b>30-40</b>	0,25	0,8060
Tsup.	11	8	68	19,55	16,561	<b>10/15/</b>	1,51	0,1617
Ig.G	10	6	18	13,76	4,019	<b>8/20/</b>	-0,19	0,8544
Ig A	10	1,5	3,5	2,36	0,648	<b>0,9-4,5</b>	-3,12	0,0123
IgM	10	0,8	9,8	2,70	2,581	<b>0,6-2,5</b>	2,08	0,0669

Таблица 2. Иммунологические показатели крови и концентрация мышьяка в крови и моче у детей, проживающих в Амбролаури и близлежащих селах (II группа)

N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	норма	t	p
As в крови мкг/л)	5	111	29,72	34,266			
As в моче (мкг/л)	0	3,7	1,27	0,882			
T com.	29	49	39,05	5,196	<b>45-50</b>	-7,18	0,0000
T act.	7	19	12,86	3,482	<b>17-25</b>	-10,96	0,0000
Thelp	11	37	26,36	7,061	<b>30-40</b>	-5,74	0,0000
Tsup.	8	24	13,41	3,581	<b>10/15/</b>	1,85	0,0791
B limf	10	16	13,00	1,604	<b>10/15/</b>	2,92	0,0081
Ig.G	8	37	15,48	5,371	<b>8/20/</b>	1,29	0,2110
Ig A	0,8	9	2,15	1,745	<b>0,9-4,5</b>	0,42	0,6820
.IgM	0,8	26	3,10	5,147	<b>0,6-2,5</b>	1,91	0,0694

В таблице 3 представлены результаты сравнения иммунологических показателей и концентрации мышьяка в крови и моче детей обеих групп.

Таблица 3. Показатели различия между иммунологическими показателями и концентрацией As в крови и моче у детей I и II групп

	Mean Амбролаури	Mean Лухуни	t	p
As в крови мкг/л)	29,72	39,46	-1,36	0,1860
As в моче (мкг/л)	1,27	14,25	-3,79	0,0010
T com.	39,05	31,91	3,78	0,0010
T act	12,86	7,60	4,62	0,0001
Thelp	26,36	41,18	-0,59	0,5582
Tsup.	13,41	19,55	-1,04	0,3218
B limf	13,00	-		
Ig.G	15,48	13,76	0,70	0,4944
Ig A	2,15	2,36	-1,85	0,0791
.IgM	3,10	2,70	-0,68	0,5112

Как видно из таблицы, у детей I группы, по сравнению с показателями аналогичного контингента II группы, достоверно повышены показатели As в моче и значимо понижены общее количество Т лимфоцитов и фракции Т act, также отмечается тенденция к понижению IgA.

Наши первые исследования выявили различия между двумя группами по всем изученным параметрам и подтвердили предположение о воздействии экологической ситуации на адаптационные процессы у детей, чем и можно объяснить снижение сопротивляемости организма

детей, ведущее к повышению заболеваемости, в частности, ОРЗ в экологически неблагоприятном регионе.

Исследование большего контингента позволит выделить группу особого риска, нуждающуюся в проведении профилактических мероприятий, направленных как на выведение As из организма, так и на повышение иммунологического статуса детей и подростков.

**Благодарность.** Исследование проведено Союзом экологического, социального, медицинского и культурного развития «Карибче» (национальный проект 216).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Велтищев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей. Ж. Рос. Вестник перинат. и педиат. 1996; 6(9):23-27.
2. Гагошидзе М.В., Антелава М.О., Зедгинидзе А. Влияние загрязнённой мышьяком среды на генетический аппарат детей и подростков Georgian Medical News 2004; 12 (117): 59-62.
3. Гагошидзе М.В., Антелава М.О., Зедгинидзе А.Г. Манджавидзе Н.Ш. Влияние экологической ситуации на заболеваемость детей острыми респираторными заболеваниями. Georgian Medical News 2005; 1 (118):49-52.
4. Супаташвили Г.Д. Гидрохимия Грузии. Тб.: 2003; 210.
5. Aposhian H.V., Aposhian M.M. Arsenic toxicology: five questions. Chem. Res Toxicol. 2006; 19 (1): 1-15.
6. Au W.W. Mutagen sensitivity assays in population studies. Mut. Res. 2003; 544(2): 273-277.
7. Burton Jr., Chapman P.M., Smith E.P. Weight of Evidence approaches for Assessing ecosystem impairment. Hum. Ecological Risk Assessing 2002; 8: 1657-73.
9. Ng J.C., Wang J., Shraim A. A global health problem caused by arsenic from natural. Sources, Chemosphere 2003; 52 (9): 1353-1359.

8. Richter- Reichhelm H.B. and al. Children as a special sub-population: focus on Immunotoxicity. BgVV 2001; 76 (15): 377-382.

#### SUMMARY

#### SOME INDICATORS OF CHILDREN HOMEOSTASIS, LIVING IN ARSENIC POLLUTED ENVIRONMENT

**Manjavidze N., Zedginidze A., Gagoshidze M., Gvimradze Kh., Antelava M.**

*Tbilisi State Medical University, department of Pediatrics; M. Guramishvili Pediatric Clinic; Institute of Hematology and Transfusiology*

Two groups of school children (7-16 years old) were studied. One child was from Lukhuni gorge, where arsenic was mined and processed for many years; 11 children were living far (>50 km) from the territory of arsenic mining. Pediatric monitoring revealed significant increase of general morbidity, particularly acute respiratory diseases. Cytogenetic, immunological and hematological investigations were conducted in 43 children (21 from group 1 and 22 from group 11). Simultaneously, the level of arsenic in blood and urine was defined. At all points the differences were revealed, that affirmed the impact of ecological factors on the organism and adaptative processes in children.

**Key words:** polluted environment, arsenic mining, homeostasis, school children.

#### РЕЗЮМЕ

#### НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ МЫШЬЯКОМ

**Манджавидзе Н.Ш., Зедгинидзе А.Г., Гагошидзе М.В., Гвимрадзе Х.А., Антелава М.О.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии; Педиатрическая клиника им. М. Гурамишвили; Институт гематологии и трансфузиологии*

Исследованы 2 группы детей школьного возраста (7-16 лет). I группа - дети, проживающие в Лухунском ущелье, где на протяжении многих лет добывался и хранился мышьяк; II группа – дети, проживающие на расстояние более, чем 50 км от залежей мышьяка. Педиатрический мониторинг выявил достоверное повышение заболеваемости, в частности, ОРЗ, у детей, проживающих в экологически неблагопри-

ятном регионе. У 43-х школьников (21 - из I и 22 - из II группы) проведены цитогенетические, иммунологические и гематологические исследования. Параллельно определялся уровень мышьяка в крови и моче. По всем изученным параметрам выявлены различия, подтверждающие воздействие экологической ситуации на организм и на адаптационные процессы детей I группы.

## OPIOID SYSTEM OF THE BRAIN AND ETHANOL

Gogichadze<sup>1</sup> M., Mgaloblishvili-Nemsadze<sup>1,2</sup> M., Oniani<sup>1</sup> N., Emukhvarv<sup>1,2</sup> N., Basishvili<sup>1,2</sup> T.

<sup>1</sup>I.Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>I.Chavchavadze State University, Tbilisi, Georgia

Discussion relative to the participation of endogenous opioid system of the brain in realization of the effects of ethanol (ET) lasts fairly long time already. The fact that the motivation of consumption of the drugs of abuse, as well as of alcohol is concerned with reaching an elated feeling (“High”) was confirmed in the recent works, which showed that ET intake activates endogenous opioid system, through influencing the opioid receptors [6,8,11,19,21]. One possible mediator of ET-induced alteration in social behavior is met-enkephalin – the neuropeptide that binds to  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors [4,15]. Sedative effects of ET are possibly mediated by stimulation of GABAergic and inhibition of glutamatergic neurotransmission [9,14]. Animal experiments revealed that ET and drug-associated cues activate dopamine and endorphin release in the medial prefrontal cortex and the ventral striatum including nucleus accumbens - a core area of the brain reward system [25]. Investigations of the opioid receptors localization in the brain have shown that large amounts of these receptors are in the amygdala, hypothalamic areas, nucleus caudatus, cingulate gyrus [3,7,12,22,27], which might play important role in regulation of sleep-wakefulness cycle (SWC).

The sleep disturbances have been associated with drug use, drug abuse, and withdrawal. As it was shown by The Cleveland Clinic Foundation (2008), sleep disturbances also have been linked to the use of alcohol and to chronic alcoholism. Alcohol often is attributed a sedative or calming drug property. Although alcohol might induce sleep, the structure of sleep is often fragmented during the second half of the sleep period. Alcohol increases the number of awakenings in the later half of the night. Alcohol prevents development of the deep sleep (SWS) and the rapid eye movement or paradoxical sleep (PS). Bedtime alcohol consumption among older adults might lead to unsteady walk if attempted during the night, with increased risk of falls and injuries [13]. Sleep disturbances are apparent in the persons taking psychoactive drugs or alcohol independent of their acute or chronic consumption [1,2,5,10,16,20,24,29,30]; these disturbances were shown to persist long after withdrawal of the drugs. Alcohol consumption changes rhythmicity of the body biological clock [23]. In some neurological diseases, sleep disturbance can precipitate relapse to addiction or dependence [28].

The many-year experience of investigation of neurobiological mechanisms of SWC provided for opinion that this cycle, on the basis of the homeostatic nature and reciprocal interaction of its phases, the regularity of the alternations, and relationship of these phases in the cycle, give the possibility to use this cycle as valid physiological model for

studying the processes, connected with the pharmacological and non-pharmacological action on CNS as a whole, and their influence on integrative activity of the brain, in particular [10,17]. Besides, the SWC may serve as natural test or biological marker in diagnostics of the neurologic diseases, as well as of chronic alcoholism e.g. shortening of the REM phase latency, which are accompanied by structural disturbances in the SWC [10].

The use of the above model acquires special scientific significance not only in light of the development of the new facts, which are concerned with neurobiological mechanisms of SWC, but also on the qualitatively new basis, which makes it possible to investigate the mechanisms of the influence of different neurotropic and psychotropic substances on the structure of this cycle.

Thus, along with other disturbances, the SWC one of the first falls under the alcohol influence. Using injection of the high dose of ET (25% solution, 4.5 g/kg) as a method for selection of the inbred rats for their predisposition to alcohol – allows to division of the rats into ‘alcoholics’, ‘non-alcoholics’, and intermediate group, according to the duration of the ‘sleep’ Short sleepers (20-80 min) were assigned as ‘alcoholics’, and long sleepers (more than 120 min) – ‘non-alcoholics’ (Kampov-Polevoi, Burov) [10]. However, in this case it is not shown, what changes undergo the structure of the SWC under the similar condition.

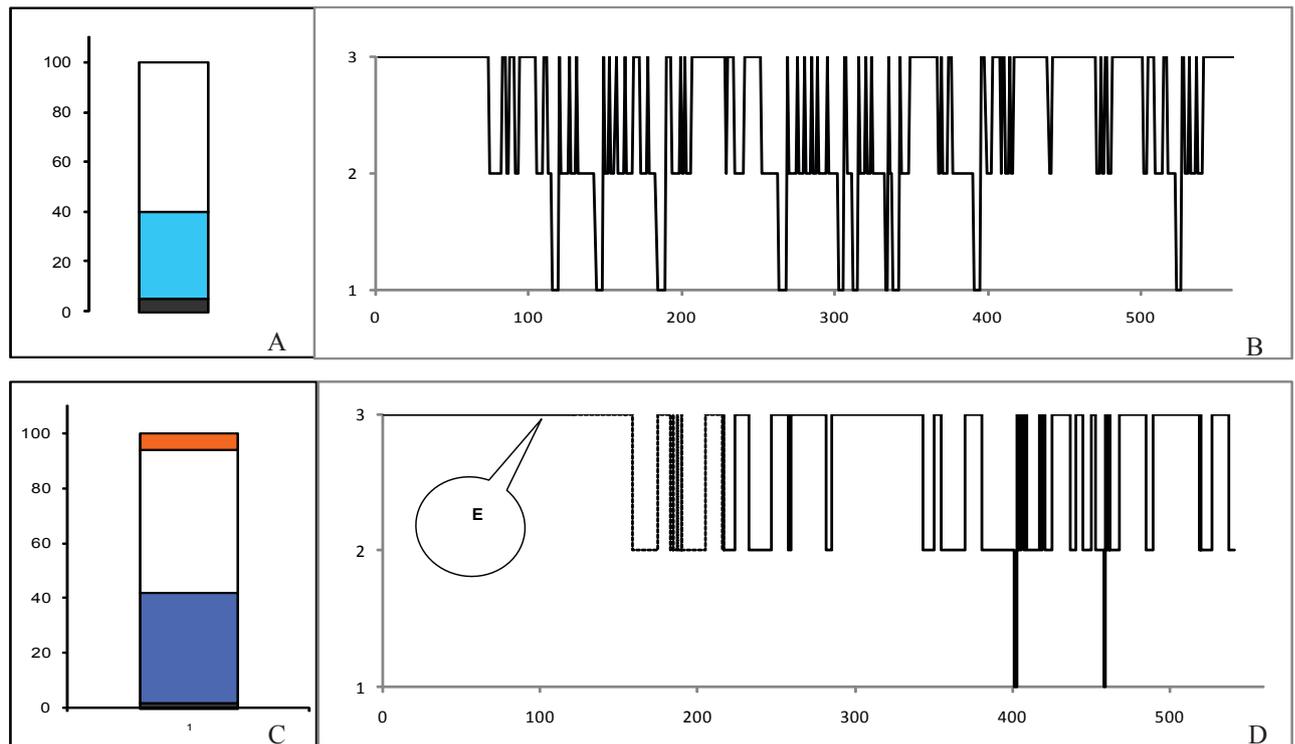
Based on all abovementioned the main purpose of the work was to study the acute high doses of ET on the SWC in the rats; conducting of neurophysiological and neuropsychological analyses of EEG, behavioral and somatic-autonomous changes; testing an impact of naloxone, taking into account its receptor-specificity in the opioid system [19]. All these studies were targeted at correction of the specific disturbances, caused by ET administrations.

**Materials and methods.** Chronic experiments were conducted in the adult albino rats (weight of 200-250g) (n=10). The following methods were used in the experiments: 1. Stereotaxic implantation of the electrodes. In the animals, preliminarily adapted to the experimental cages, the stainless metal electrodes were implanted under the general anesthesia (hexenal 3-4 mg/kg, or 4% chloralhydrate 1ml/100gr), with strict adherence to antiseptic conditions. The coordinates of the brain structures were selected from the rat brain atlas [10]. The bipolar electrodes with uninsulated tips (diameter of 100-200  $\mu$ m), were implanted into the sensory motor cortex and cortical zones over the hippocampus, the oculomotor muscle, and into the neck

muscles. The reference silver electrode was attached into the occipital bone. Electrodes were fixed on the skull with dental cement. Free electrode tips were soldered to the special socket, into which, during recording, the corresponding one leads of the output shielded cable was attached. After the post-surgery rehabilitation period (3-5 days) and complete stabilization of the SWC, the poly-graphic recording of the cycle (12-24h) has been conducted. 2. The poly-graphic recording of the SWC structure. In order to identify the phases of the SWC the electrocorticograms, electrohippocampograms, electrooculogram, and the neck myogram, has been recorded on the 8-channel electroencephalograph (Medicor, Hungary) during 12-24h. 3. The acute administration of ET was performed as follows: at the predetermined period, 25% solution of ET, at different doses, was injected intraperitoneally; 4. Statistical evaluation of the data obtained. The data were processed with analysis of variance (ANOVA), the validity of the amounts of basic data and standard deviations were assessed with the Student's t-test.

**Results and their discussion.** Influence of high dose of ethanol on structure of the SWC. In this series of experi-

ments the influence of anesthetic dose (4.5 g/kg) of ET on electrical activity of the brain and structure of the SWC was studied. In the time interval, when the ET-induced narcosis does occur, the abrupt changes were noted in the EEG 15 min following the ET administration - the amplitude of the EEG waves sharply decreased; two hours later the corticogram assumed special shape - the low-amplitude synchronous activity. This pattern of activity accompanied behavioral immobilization and, possibly, reflected the cataleptic state of an animal. Electrical activity recovered to the normal mode as soon as immobilization state terminated [10]. In parallel with observation of the dynamics of electrical activity after the action of this dose of ET, changes in structure of the SWC were studied as well. Within 24 h continuum of the cycle deteriorated structure of the SWC must be determined by the deregulation of the mechanisms of sleep, which is evidenced electrographically by the EEG-depression. It was clearly shown that the SWC did not develop at this accession. The disrupted structure in the general continuum of the SWC reached 25-40%. After the passage of immobilization, duration of wakefulness increased against the background, and duration of the SWS and PS decreased significantly ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1, C-D).



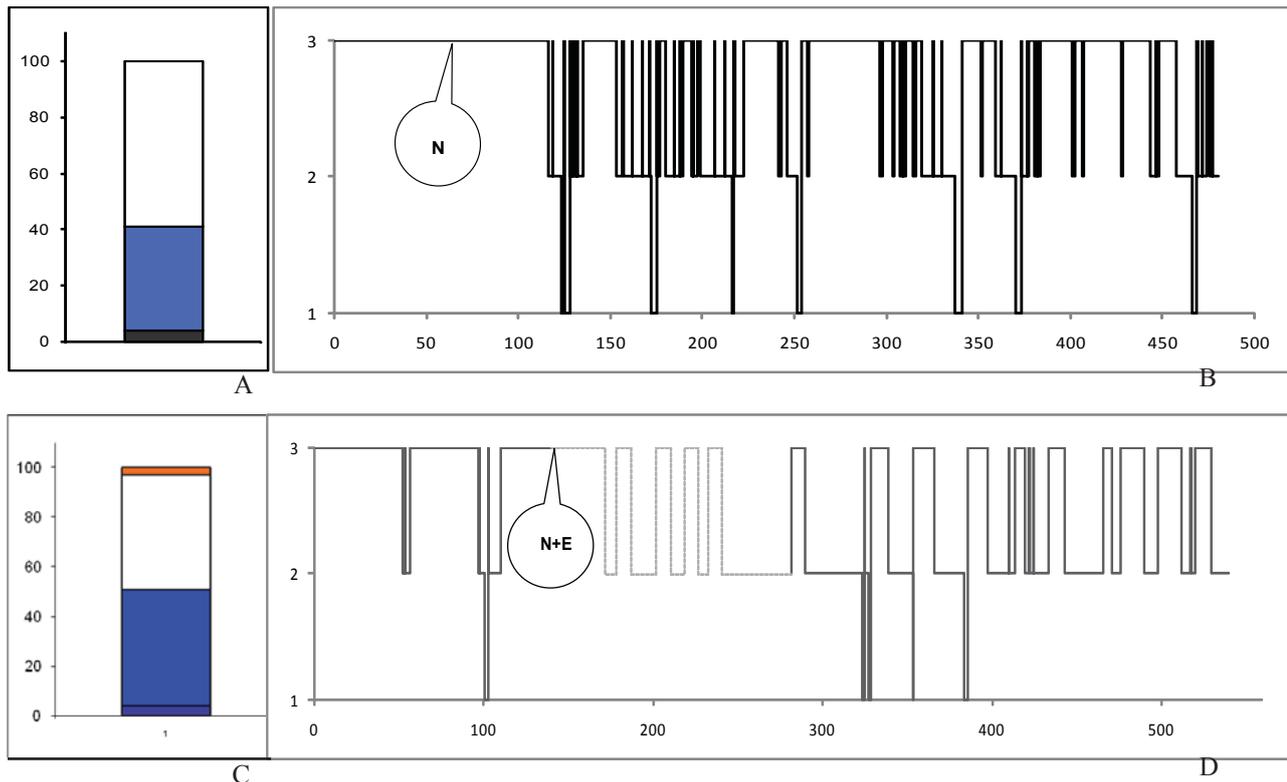
A - The phase's percent relationship in the SWC; the white part of the column corresponds to wakefulness, dark - to slow sleep, black - to paradoxical sleep.

B - The hypnogram of an intact rat in 8 hour time interval. 1- Paradoxical sleep, 2- slow wave sleep, 3- wakefulness. (On the abscise axis minutes are shown).

C - The phase's percent relationship in the SWC on the background of the action of the anesthetic dose of ethanol, the white part of the column corresponds to wakefulness, dark - to slow sleep, black - to paradoxical sleep, light gray section designates the percent volume of EEG- depression.

D - The hypnogram against the background of the action of the anesthetic dose of ethanol in 8 hour time interval. 1- Paradoxical sleep, 2- slow sleep, 3- wakefulness

Figure 1. Dynamics of the structure of cycle wakefulness- sleep (SWC)



*A - The phase's percent relationship in the SWC at the naloxone administration, the white part of the column corresponds to wakefulness, dark - to slow sleep, black - to paradoxical sleep.*  
*B - The hypnogram against the background of the action of the anesthetic dose of ethanol in 8 hour time interval. 1- Paradoxical sleep, 2- slow sleep, 3- wakefulness. The cursor shows the time of the naloxone injection. (On the abscise axis minutes are shown).*  
*C - The phase's percent relationship in the SWC the background of the combined action of the anesthetic dose of ethanol and naloxone; the white part of the column corresponds to wakefulness, dark - to slow sleep, black - to paradoxical sleep, light gray section designates the percent volume of EEG- depression.*  
*D - The hypnogram of rat in 8 hour time interval after the combined action of the anesthetic dose of ethanol and naloxone. 1- paradoxical sleep, 2- slow sleep, 3- wakefulness. The cursor shows the time of the injection of substances.*  
**Figure 2. Dynamics of the structure of the SWC against the background of the action of naloxone (A-B) and combined administration of naloxone and anesthetic dose of ethanol (C- D)**

The above data indicate that the anesthetic dose of ET, causing behavioral immobilization, affects electrical activity of the brain and the SWC structure. According to the reference data and their comparison with our results, it is possible to assume that the anesthetic dose of ET suppresses the brain arousal systems: reticular formation and limbic system, which control the mechanisms of wakefulness. Immobilization might be caused by total muscular relaxation due to inhibition of the spinal reflexes and delayed secretion of acetylcholine. During normal wakefulness the need for the SWS must appear which actually does not occur during action of the anesthetic dose of ET. After restoration of the SWC structure (in 4-6h), wakefulness prevails and one may raise the question – is it possible that after long lasting anesthesia the need for the wakefulness does increase? Increase of the wakefulness volume during the post-injection day may certify for this possibility. Notably, existence of the need for wakefulness was shown earlier by Oniani, when effects of MAO-inhibitors on the SWC

structure were examined [10]. On the basis of the contemporary views on the action of the transmitter mechanisms [25-27] in different areas of the brain, it is possible to assume that under anesthetic dose of ET, functioning of serotonergic system is suppressed. On the other side, the action of noradrenergic system (NA) is suppressed as well. Restoration of the NA functioning, evidently occurs more rapidly than of the serotonergic system. Therefore, duration of wakefulness increases during the post-injection day. A similar action of ET can be compared with the reference data relative to the action of atropine and alcohol as Whishaw observed [10]. The author assumed that ET and atropine act by the suppression of the same transmitter system, that is by suppression of Ach system. It could be suggested that anesthetic dose of ET causes nonspecific suppression by monoaminergic- and Ach-systems, in consequence of which a dramatic disturbance in the SWC structure does occur. Together with this manifestation, the acute alcohol intoxication can be achieved by ET effects on

other transmitter systems of brain, including opioid system, as it is known that the number of structures of the brain, especially the structures of limbic system, which regulate normal alterations of SWC [17], contain large quantities the opioid receptors [25-27].

2. Influence of blockage of the opioid receptors on the effects, caused by the anesthetic dose of ET. The influence of the nonspecific opioid receptor antagonist naloxone (N), separately and combined with injection of ET, on the structure of SWC of the intact animals was studied in these experiments.

Clinical doses of N (2-5 mg/kg) did not cause noticeable changes in the SWC structure. The percent volume of the wakefulness was reduced insignificantly; duration of the PS also was increased insignificantly. An increase of the wakefulness, due to decrease of the SWS and PS was noted during the day of restoration.

An increase of the N dose (20 mg/kg) augmented percentage of the SWS volume in the SWC; the latency of the PS was prolonged against the baseline values ( $p < 0.01$ ). During application of this dose the tendency of lengthening of the SWS was still there after 24h of injection (Fig. 2 A-B).

In order to establish receptor field for the ET action in the same series of experiments the combined action of the anesthetic dose of ET and effective dose of N (20 mg/kg) on the SWC structure of the intact rats was studied. In the intact rats under concomitant administration of ET and N, duration of the SWS and PS in the 24-hour cycle, did not undergo noticeable changes. The action of the anesthetic dose of ET caused disorders of the SWC structure, EEG-depression with the complete suppression of the motor activity of animals, and in certain cases, dissociation between the EEG and behavioral parameters was manifested. In this state, development of the phases and stages of the SWC were not observed. The described damage of the SWC structure in the first 6-h interval of the cycle recording, occupied 25-40%. The duration of this state corresponds to the anesthetic 'sleep' [10], although, in the state, caused by anesthetic dose of ET none of the parameters corresponds to the sleep per se. The simultaneous action of ET and N in the rats caused reduction of the depressing effect of ET, although its complete neutralization did not occur. Depression remained for the specific time. On the next day events actually were equal to the baseline values (Fig2, C-D). The data, discussed above, suggest that anesthetic dose of ET affects the opioid system. However, since the effect of ET under the action of the opioid system blocker, has not been abolished completely, ET has the capability to act on the CNS through the other transmitter systems (for example GABA-ergic). Together with this, the noted myorelaxation undoubtedly is developed due to inhibition of spinal reflexes, which is first of all achieved by

activating the GABA-ergic (9, 18) and suppression of the cholinergic systems.

Publication of this paper is supported by GNSF grant #232 (I. Chavchavadze St. University and I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia).

## REFERENCES

1. Arnedt J.T., Conroy D., Rutt J., Aloia M.S., Brower K., Armitage R. a) An open trial of cognitive - behavioral treatment for insomnia co-morbid with alcohol dependence. *Sleep Medicine* 2007; 8: 176-180.
2. Arnedt J.T., Conroy D.A., Brower K.J. b) Treatment options for sleep disturbances during alcohol recovery. *J Addict. Dis.* 2007; 26(4): 41-54.
3. Baumgartner U., Buchholz H.G, Bellosoveich A., Magerl W., Siessmeier T, Rolke R, et al. High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage* 2006; 30: 692-9.
4. Bencherif B., Wand G.S., McCaul M.E., Kim Y.K., Ilgin N., Dannals R.F., et al. Mu-opioid receptor binding measured by [<sup>11</sup>C] carfentanil positron emission tomography is related to craving and mood in alcohol dependence. *Biol Psychiatry.* 2004; 55: 255-62.
5. Conroy D.A., Arnedt J.T., Brower K.J., Stephen S., Consens F., Hoffmann R., Armitage R. Perception of sleep in recovering alcohol dependent patients with insomnia: relationship to future drinking. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2006; 30: 1992-99.
6. Dayas C.V., Liu X., Simms J.A., Weiss F. Distinct patterns of neural activation associated with ethanol seeking; effects of naltrexone. *Biol. Psychiatry.* 2007; 61: 8979-989.
7. Djouma E. and Lawrence A.J. The Effect of Chronic ethanol consumption and withdrawal on  $\mu$ -opioid and dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor density in Fawn-Hooded Rat brain. *The J. Pharmacol. Exp. Therap.* 2004; 302 (2): 551-559.
8. Drobos D.J., Anton R.F., Thomas S.E., Voronin K. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004; 28: 1362-1370.
9. Follesa P., Giggio F., Mancuso L., Cabras S., Caria S., Gorini G., Manca A., Orru A. and Biggio G. Ethanol withdrawal-induced up-regulation of the  $\alpha_2$  subunit of the GABA<sub>A</sub> receptor and its prevention by diazepam or  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *Molecular Brain Research.* 2004; 120: 130-137.
10. Gogichadze M., Oniani N., Omiadze N., Mchedlidze O., Dabundashvili N., Basishvili T. Influence of acute administration of high doses of ethanol on some features of the sleep-wakefulness cycle in rats. *Proc. Georgian Acad. Sci. Biol. Ser.* 2004; 3 (30): 329-335.
11. Heinz A., Reimold M., Wrase J., Hermann D., Croissant B., Mundle G., Dohmen B.M., Braus D.F., Schumann G., Machulla H.J., Bares R., Mann K. Correlation of stable elevations in striatal mu-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (9): 983.
12. Henriksen G. and Willoch F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. *Brain.* 2008; 131 (5): 1171-1196.
13. Karam-Hage, M. Treating Insomnia in Patients with Substance Use/Abuse Disorders. *Psychiatric Times* 2004; 21(2).
14. Krystal J.H., Staley J., Mason G., Petrakis I.I., Kaufman J., Harris R.A., Gelertner J., Lappanainen J. GABA<sub>A</sub> aminobutyric acid Type 1 receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006; 63: 957-968.

15. Lugo J., Wilson M., Kelly S. Perinatal ethanol exposure alters met-enkephalin levels of male and female rat. *Neurotoxicology and Teratology* 2006; 28: 238-244.
16. Myrick H., Anton R.F., Li X., et al. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 393-402.
17. Oniani T., Gvetadze L., Manjavidze Sh., Oniani N., Eliazishvili M. Dynamics of Neuronal Activity of the parietal associative zones of the cat cerebral cortex in sleep-wakefulness cycle. *Bull. of the Georgian Nat. Acad. of Sciences* 2007; 1 (175): 97-103.
18. Proctor W.R., Lihong Diao, Fre und R.K., Browning M.D. and Wu P.H. Synaptic GABAergic and glutamatergic mechanisms underlying alcohol sensitivity in mouse hippocampal neurons. *J Physiol.* 2006; 1 (575): 145-159.
19. Raymond F. Anton, M.D. Naltrexone for the Management of Alcohol Dependence *Clinical Therapeutics* 2008; 359 (7): 715-721.
20. Saits R. Unhealthy alcohol use. *The New England Journal of Medicine* 2006; 352(6): 596-607.
21. Saland L.C., Chaves J.B., Lee D.C., Garcia R.R., Caldwell K.K. Chronic ethanol exposure increases the association of hippocampal mu-opioid receptors with G-protein receptor kinase 2. *Alcohol.* 2008; 42(6): 493-497.
22. Sari Y., Bell R., Zhou F. Effects of chronic alcohol and repeated deprivations on dopamine D1 and D2 receptor levels in the extended amygdala of inbred alcohol-preferring rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2006; 11(30): 46-56.
23. Spanagel R, Rossenwasse AM, Schumann G, Sarker D. Alcohol consumption and body's biological clock. *Alcoholism and Exp. Res.* 2008;29 (8): 1550-1557.
24. von Spiczak S., Whone A.L., Hammers A., Asselin M.C., Turkheimer F., Tings T., et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an [<sup>11</sup>C] diprenorphine PET study. *Brain.* 2005; 128: 906-17.
25. Storvik M, Tiihonen J, Haukijärvi T, Tupala E. Nucleus accumbens serotonin transporters in alcoholics measured by whole-hemisphere autoradiography. *Alcohol.* 2006; 40 (3): 177-84.
26. Storvik M, Tiihonen J, Haukijärvi T, Tupala E. Lower serotonin transporter binding in caudate in alcoholics. *Synapse* 2006; 59 (3): 144-51.
27. Storvik M, Haukijärvi T, Tupala E. and Tiihonen J. Correlation between the SERT binding densities in hypothalamus and amygdala in cloninger type 1 and 2 alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 2008; 43 (1): 25-30.
28. Teplin D., Raz B., Daiter J, Varenbut M., Tyrrell M. Screening for substance use patterns among patients referred for a variety of sleep complaints. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2006; 32 (11): 111-120.
29. Waldrop A.E., Back S.E, Sensenig A. and Brad K.T. Sleep disturbance associated with posttraumatic stress disorder and alcohol dependence. *Addictive Behaviors.* 2008; 33(2): 328-335.
30. Wong M.M., Brower K.J., Fitzgerald H.E., Zucker R.A. Sleep problems in childhood and early onset of alcohol and other drug use in adolescence. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004; 28: 578-587.

## SUMMARY

### OPIOID SYSTEM OF THE BRAIN AND ETHANOL

Gogichadze<sup>1</sup> M., Mgaloblishvili-Nemsadze<sup>1,2</sup> M., Oniani<sup>1</sup> N., Emukhvari<sup>1,2</sup> N., Basishvili<sup>1,2</sup> T.

<sup>1</sup>I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>I. Chavchavadze State University, Tbilisi, Georgia

Influence of blocking of opioid receptors with concomitant intraperitoneal injections of Naloxone (20 mg/kg) (non-selective antagonist of opioid system) on the outcomes of anesthetic dose of ethanol (4, 25 ml /kg 25% solution) was investigated in the rats. The sleep-wakefulness cycle (SWC) was used as a model for identification of the effects. Alterations of the SWC structure adequately reflect the neuro-chemical changes, which may develop during pharmacological and non-pharmacological impact. Administration of anesthetic dose of ethanol evoked considerable modification of spontaneous EEG activity of the neocortex. The EEG activity was depressed and full inhibition of spinal reflexes and somatic muscular relaxation did occur. During EEG depression regular SWC did not develop. All phases

of SWC were reduced. The disturbances of SWC, such as decrease of slow wave sleep and paradoxical sleep duration and increase of wakefulness, remained for several days. At concomitant administration of Naloxone and ethanol, duration of EEG depression decreased significantly. Generation of normal SWC was observed on the same experimental day. However, it should be noted that complete abolishment of ethanol effects by Naloxone was not observed. The results obtained suggest that Naloxone partially blocks ethanol depressogenic effects and duration of this effect is mediated by GABA-ergic system of the brain.

**Key words:** sleep-wakefulness cycle, sleep disturbances, ethanol, naloxone, rats.

## РЕЗЮМЕ

### ОПИОИДНАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЭТАНОЛ

Гогичадзе<sup>1</sup> М.В., Мгалоблишвили-Немсадзе<sup>1,2</sup> М.М., Ониани<sup>1</sup> Н.Т., Эмухвари<sup>1,2</sup> Н.М., Басишвили<sup>1,2</sup> Т.Г.

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, Тбилиси;

<sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Чавчавадзе

В условиях хронического эксперимента на белых беспородных крысах изучалось влияние блокирования

опиоидных рецепторов головного мозга путем внутривентрикулярной инъекции высокой дозы (20мг/кг)

налоксона (неселективного антагониста опиоидной системы) на реализацию эффектов наркотической дозы этанола (4,25 мл/кг 25% раствор). Для идентификации эффектов была использована природная модель цикла бодрствование-сон (ЦБС). Изменение структуры данного цикла адекватно отражает нейрохимические сдвиги, протекающие в головном мозге, которые могут проявиться как при фармакологическом, так и нефармакологическом воздействиях. Инъекция наркотической дозы этанола вызывает значительные изменения спонтанной электрической активности корковых отделов. Наблюдается угнетение активности, вплоть до ЭЭГ-депрессии, что сопровождается полным угнетением спинномозговых рефлексов, атонией соматической мускулатуры. На фоне

этих изменений нормальный ЦБС не развивается. Нарушения структуры ЦБС (значительное уменьшение объема медленноволнового и парадоксального сна и увеличение длительности бодрствования) носят пролонгированный характер. При одновременном введении налоксона и этанола длительность ЭЭГ-депрессии значительно уменьшается. Развитие отдельных фаз и стадий ЦБС наблюдается уже в пределах того же экспериментального дня. Однако, необходимо указать, что полного вытеснения эффектов этанола налоксоном не наблюдается. Полученные данные дают возможность предположить, что налоксон частично блокирует ЭЭГ-депрессогенный эффект этанола и длительность этого эффекта может быть опосредована вовлечением ГАМК-эргической системы головного мозга.

---

## OREXIN-A INDUCES LONG-TERM DEPRESSION OF NMDA RESPONSES IN CA-1 FIELD OF HIPPOCAMPAL SLICES

Doreulee N., Alania M., Chikovani M., Chkhartishvili B., Skhirtladze C.

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact  
and Natural sciences; Institute of Biology. Tbilisi, Georgia*

The hypocretins (hcrt), also known as orexins, are expressed in the lateral hypothalamus. Hypocretin-containing cells project widely throughout the brain, with the strongest innervations to midbrain structures [27]. The hypocretins are essential for the regulation of wakefulness and dysfunction of this system is associated with pathophysiology of narcolepsy-cataplexy [4]. On the other hand behavioral studies have suggested that orexin neurons play an important role in motivation, feeding, and adaptive behaviors [11,27]. Distribution of orexinergic receptors in all regions of the hippocampus tended to the ideas that orexins may play a crucial role in the functions relating to the hippocampus. Involvement of orexinergic system in learning paradigms was evidenced [1]. Recently it was shown that application of Orexin-A to hippocampal slices modulates the balance between GABAergic and glutamatergic neurotransmissions [29], the dysregulation of which is a characteristic feature of epilepsy [2]. Therefore, involvement of orexins in epileptogenesis and their possible antiepileptic effects on the hippocampal seizures was suggested.

Hypocretin/Orexinergic system of the brain plays an important role in activity of monoaminergic systems [26]. Monoaminergic systems of the brain are considered as endogenous inhibitors of epileptic activity [5,10,23,28,30]. The hippocampus, main epileptogenic structure of the brain, receives a major aminergic inputs from the differ-

ent structures of the brain: noradrenergic input from locus coeruleus (LC), serotonergic input from n. raphe, dopaminergic input from Ventral Tegmental Area and histaminergic input from hypothalamus [15]. Norepinephrine (NE) modulates several vital hippocampal processes [13,21]. Reduced levels of endogenous NE are associated with an increased susceptibility to seizures [35], whereas increased brain NE release inhibits seizure activity [36].

LC neurons are densely innervated by hypocretinergic fibers [14,19]. Application of hypocretins has a direct excitatory effect on LC neurons [11,14,32]. Furthermore, hypocretins evoke NE release from axonal terminals of LC neurons in the dentate gyrus and cerebral cortex [12,34]. Therefore orexins through activation of adrenergic system could modulate hypersynchronization of the hippocampal neurons. In generation of epileptiform activity involvement of N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergic receptors were described [18]. It was shown that antagonist of NMDA receptors (APV, MK-801) depresses or even completely blocks epileptic activity in brain structures [3,25]. Modulation of epileptic activity has been shown by the drugs which are interacted with the modulator site of NMDA receptor - glycine site [31]. Because the crucial role of NMDA receptors in generation of epileptic activity the effects of potential anticonvulsants on isolated NMDA responses in hippocampal slices are intensely investigated

[7,8]. Our previous experiments revealed that NE inhibits isolated NMDA-responses in rat hippocampal slices and the role of  $\beta$ -adrenergic receptors in this inhibition were identified [17]. The aim of the present work was to investigate the effects of orexin-A on NMDA responses in hippocampus and possible involvement of adrenergic system in these effects.

**Material and methods.** Hippocampal slices were prepared from 8-10 week-old male rodents. For different series of experiments were used 36 rats. All experiments were performed according to guidelines (NIH, UCSF) on animal use. The animals were decapitated and the brains rapidly removed into ice-cold Krebs-Ringer solution. 500  $\mu$ m thick, horizontal slices containing the hippocampus were cut using a vibroslicer and then kept at room temperature in Ringer solution until used. After preincubation for at least 1-2h, the slices were transferred to a custom-built recording chamber and submerged in an oxygenated (95%  $O_2$ /5%  $CO_2$ ) artificial cerebro-spinal fluid (ACSF) containing (in mM): NaCl 124, KCl 3.7,  $CaCl_2$  2,  $MgSO_4$  1.3,  $NaHCO_3$  25.6,  $NaH_2PO_4$  1.24 and glucose 10 (pH 7.4) at 32°C at a flow rate of 2 ml/min.

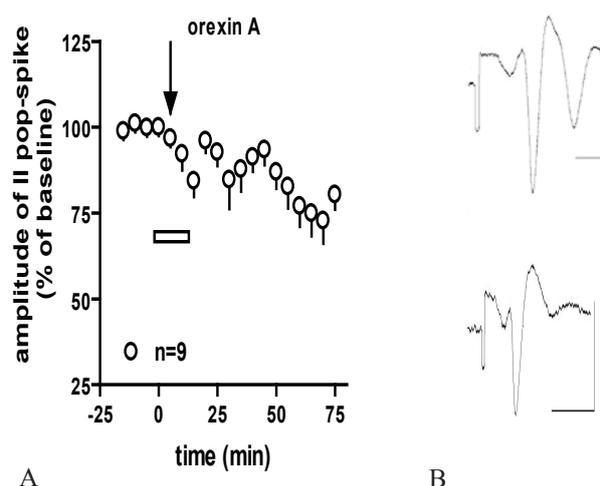
A glass recording electrodes (5-10 M $\Omega$ ) filled with ACSF were placed in the stratum radiatum and stratum pyramidale of CA-1 field of the hippocampus to record the field excitatory postsynaptic potential (fEPSP)/ isolated NMDA component and population spike (pop-spike), respectively. The initial slope of the fEPSP/NMDA responses and amplitude of II pop-spike were used as the measure of these potentials. The mean values and standard errors are given.

Bipolar Ni/Cr stimulation electrode was placed at the stratum radiatum between CA-1 and CA-3 to stimulate the Schaffer-collaterals and the stimulating current adjusted to elicit field NMDA responses or pop-spike with amplitude 70% of the maximum. Test stimuli (0.5-1.5 mA, 80  $\mu$ s duration) were applied every 20 sec. 15 consecutive responses were averaged off-line to generate one data point every 5 minutes. After stabilization the synaptic activity of the hippocampal cells were recorded 15-20 min baseline before application of drugs.

Drugs used in this study were: 6-cyano-7-nitroquinoline-2,3-dione (CNQX, 5  $\mu$ M Research Biochemicals Incorporated, USA), D,L-2-amino-5-phosphono-valeric acid (DL-AP5, 50 $\mu$ M, Tocris), bicuculline methiodide (20-40 $\mu$ M, Sigma), norepinephrine (Arterenol, 30 $\mu$ M, Sigma), clonidine (20  $\mu$ M, Tocris), Orexin-A (100nM, Bachem). During the experiments the drugs were applied to the perfusing solution.

To facilitate generation of NMDA responses in vitro experiments were performed in  $Mg^{2+}$ - free solution. For isolation of NMDA component CNQX was used to block AMPA-glutamatergic responses.

**Results and their discussion.** In hippocampal slices stimulation of Schaffer-collaterals with threshold stimuli induces a fEPSP in str. radiatum and pop-spike in str. pyramidale. In first series of experiments the effects of orexin-A was investigated on additional (second) component of pop-spike observed in  $Mg^{2+}$ - free solution. The number of spikes in the field responses recorded in this condition is directly controlled by activation of NMDA receptors [33]. These receptors do not participate in normal neurotransmission at resting membrane potential in control tissue [6]. NMDA component of pop-spikes in  $Mg^{2+}$ - free solution appeared with the time-course of appearance  $5.2 \pm 0.03$  msec after stimulation, while latent period of AMPA-mediated (I) pop-spike was  $3.1 \pm 0.01$  msec. Application of orexin-A (100nM 15 min) induced moderate inhibition ( $84.3 \pm 4.6\%$ ,  $n=9$ ) of II pop-spike during drug application and in addition has late prominent ( $72.7 \pm 6.6\%$ ,  $n=9$ ,  $P < 0.01$  vs baseline) and long-lasting depressive effects (Fig. 1).

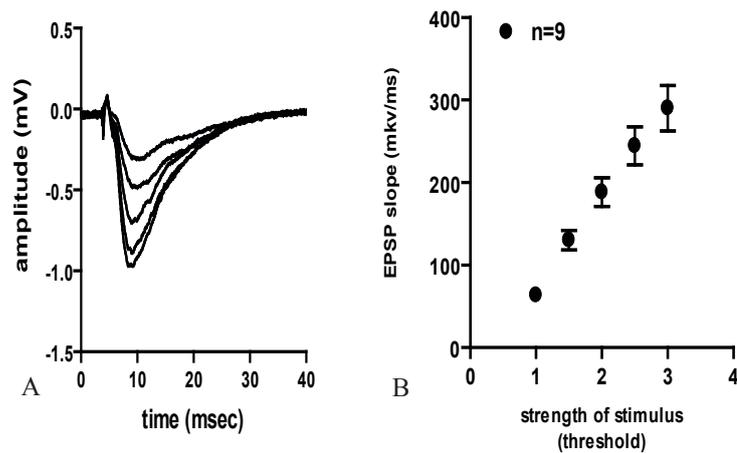


A. Dynamic of amplitude changes of second component of pop-spike after application of 100 nM orexin-A. Summary curves are given. Time of application of orexin-A is indicated by the line under the curve.

B. Original recording are given during baseline period (above curve, scale bars: vertical - 2,5V, horizontal - 2.5msec) and after 45min of washout of orexin-A (below curve, scale bars: vertical - 2,5V, horizontal - 5msec)

Fig. 1. Influence of Orexin-A on NMDA component (second pop-spike) of field responses in sr. pyramidale of CA1 region of hippocampus

In another series of experiments the effect of orexin-A on isolated NMDA component of field responses were investigated. In str.radiatum input-output curves were recorded (Fig. 2A, B) for definition of stimulation parameters. Test stimulus intensity (70% of maximal response) was selected.

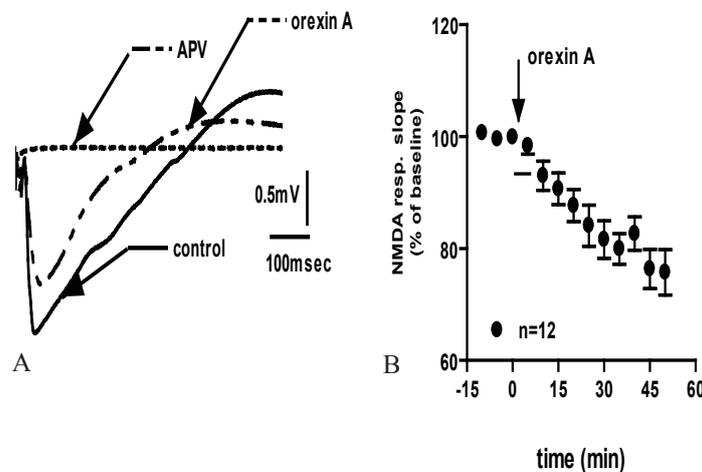


A. Input/Output of original recordings; B. Average responses (n=9) with SEM

Fig.2. Dependence of hippocampal fEPSP amplitude on strength of stimulus (input/output curves).

After stabilization of responses isolated NMDA component of field EPSP were recorded in modified physiological solution. AMPA component of fEPSP (Fig. 3A) was completely blocked by CNQX and only NMDA receptor-mediated field response was observed in  $Mg^{2+}$ - free medium (Fig 3B). Isolated NMDA potential

has a different time course then fEPSP: the duration of responses varied between 200-300msec compared to fEPSP which is between 30-40msec. Selective antagonist of NMDA receptors - APV in concentration of  $50\mu M$  completely blocked this responses, confirming a NMDA origin of this component (Fig 3A).



A. Original recordings of isolated NMDA responses in control, after application of orexin-A and in APV solution (see the arrows). Each trace is an average of 15 individual field potentials.  
B. Dynamic of changes of isolated NMDA responses during application and washout period of 100 nM orexin-A. Time of application of orexin-A is indicated by the line under the curve. Summary curves with SEM are given

Fig.3. Orexin-A induces long-last depression of isolated NMDA responses

After stabilization of potentials, 20 min baseline was recorded. Application of orexin-A (100 nM, for 5 min) induced long-term depression of slope of field potential ( $81.6\pm 3.3\%$ ,  $n=12$ ,  $P<0.01$  vs baseline) compared with control. These data was measured after 30min of orexin-A application (Fig. 3B).

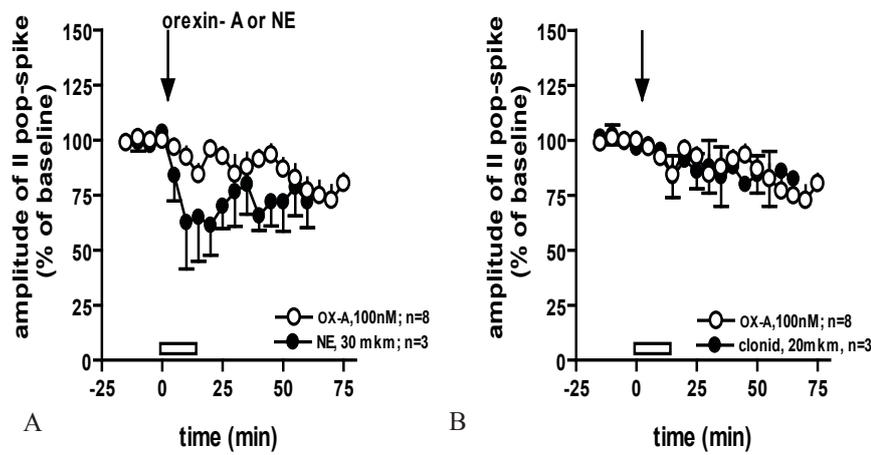
Taken into the consideration earlier data showing that orexin evoke NE release from axonal terminals of LC

neurons in the dentate gyrus and cerebral cortex [12; 34] in further experiments we have decided to define involvement of noradrenergic system in effects of orexin. Effects of  $30\mu M$  NE were investigated on second pop-spike of CA-1 field responses. The mode of action of NE was similar to orexin (including both phases of depression), but more prominent. NE induced long-lasting inhibition ( $65\pm 19.9\%$ , during 15 min of application and  $72\pm 11.7\%$ , ( $n=3$ ) in the end of washout period,  $P<0.01$  vs baseline)

(Fig.4 A). NE effects are mediated through activation of two types of receptors:  $\alpha$  and  $\beta$ . To define the role of these receptors in next series of experiments we used agonist of  $\alpha_2$  receptors clonidine hydrochloride (20  $\mu$ M) (Fig.4 B). Clonidine completely mimicked (83.5 $\pm$ 9.5%, during application and 82.5 $\pm$ 2.5%, n=3; in the end of washout period) the effects of orexin-A. Simultaneous application of orexin A and clonidine revealed occlusive effects of these 2 substances (not shown).

Distribution of orexinergic receptors in all regions of the hippocampus tended to the ideas that orexins may play a crucial role in the functions relating to the hippocampus.

Involvement of orexinergic system in learning paradigms was evidenced [1]. Our experiments show that orexin A inhibits NMDA responses in the rat hippocampal slices. We have suggested that inhibition of II pop-spike of field responses is mediated through activation of  $\alpha$ -adrenoreceptors, as clonidine completely mimicked effects of orexin-A (Fig.4B) and also simultaneous application of orexin A and clonidine revealed occlusive effects, indicating involvement of the same mechanisms. More prominent effect of NE can be explained by high concentration of NE (30 $\mu$ M) compared to clonidine (20 $\mu$ M). Dose dependent effects of NE were described in our previous publication [7].



A. Dynamic of amplitude changes of second component of pop-spike after application of 100 nM orexin-A (white circles) and 30  $\mu$ M norepinephrine (black circles). Summary curves with SEM are given.  
B. Dynamic of amplitude changes of second component of pop-spike after application of 100 nM orexin-A (white circles) and 20  $\mu$ M clonidine (black circles). Summary curves with SEM are given.  
The duration of application is indicated by the horizontal bar below.

Fig.4. Influence of Orexin-A on NMDA component (second pop-spike) of field responses in sr. pyramidale of CA1 region of hippocampus and the role of adrenergic system

Our suggestion about the  $\alpha$  adrenoreceptors involvement in orexin effects are in accordance with the data reported earlier. It was shown that  $\alpha_{2A}$  adrenergic receptor activation inhibits epileptiform activity in the rat hippocampal CA-3 region [16]. Stimulation of the LC can suppress penicillin-induced focal epileptiform activity via activation of  $\alpha_1$ -adrenoreceptors [22]. Nevertheless the  $\beta$ -adrenergic system has been shown to have more of an anticonvulsant effect in other earlier publications [9].

Inhibitory effects of hypocretin peptides on postsynaptic NMDA currents was described in acutely dissociated cells from the nucleus accumbens, at the same time orexins enhanced GABA currents but did not affect glycine-activated conductance in this preparations and it was suggested that the hypocretin peptides effects are mediated, probably via binding orexin 2 receptors [20].

In our experiments field NMDA responses were recorded in modified ACSF, when the magnesium block was removed from NMDA-linked  $Ca^{2+}$  channels. Removal of the magnesium from the NMDA-receptor-channel complex is observed in pathological condition, such as energy deprivation and neurodegenerative diseases when the metabolic homeostasis of the postsynaptic neurons is impaired and the resting membrane potential is lost. NMDA receptors have been strongly implicated in epileptogenesis and have been suggested as therapeutic targets for anti-epileptic treatment [24]. In our experiments we have shown that orexin-A induces long-lasting depression of isolated NMDA responses and in orexin-induced depression involvement of NE mechanism is suggested.

**Acknowledgements.** This work was supported by ISTC Grant G-1318.

## REFERENCES

1. Aou S., Li X.L., Li A.J., Oomura Y., Shiraishi T., Sasaki K., Imamura T., Wayner M.J. Orexin-A (hypocretin-1) impairs Morris water maze performance and CA1-Schaffer collateral long-term potentiation in rats. *Neuroscience* 2003; 119(4):1221-8.
2. Bernard C., Hirsch J., Ben-Ari Y. Glutamatergic excitatory receptors and temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153 (Suppl. 1): 14-24.
3. Bleakman D., Lodge D. Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacol.* 1998; 37(10-11): 1187-1204.
4. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M., Elmquist J.K., Scammell T., Lee C., Richardson J.A., Williams S.C., Xiong Y., Kisanuki Y., Fitch T.E., Nakazato M., Hammer R.E., Saper C.B., Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98(4): 437-51.
5. Clinckers R, Smolders I, Meurs A, Ebinger G, Michotte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. *J Neurochem.* 2004; 89(4): 834-43.
6. Collingridge G.L. Long-term potentiation. A question of reliability. *Nature* 1994; 371 (6499): 652-653.
7. Doreulee N., Lepsveridze E., Alania M., Chkhartishvili B. Arterenol inhibits bicuculline-induced multiple discharges in the hippocampus via activation of  $\alpha$ -adrenoreceptors. *Georgian J Neurosci* 2005a; 1(4): 33-40.
8. Doreulee N., Lepsveridze E., Alania M., Chkhartishvili B. Inhibition of epileptiform effect of bicuculline by levetiracetam and piracetam in mouse hippocampal slices: the role of adrenergic system. *Georg J Neurosci* 2005b; 1(4): 25-32.
9. Freedman R., Taylor D.A., Seiger A., Olson L., Hoffer B.J. Seizures and related epileptiform activity in the hippocampus transplanted to the anterior chamber of the eye: modulation by cholinergic and adrenergic input. *Ann Neurol.* 1979; 6(4): 281-95.
10. Giorgi F.S., Pizzanelli C., Biagioni F., Murri L., Fornai F. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(5): 507-24.
11. Hagan J.J., Leslie R.A., Patel S., Evans M.L., Wattam T.A., Holmes S., Benham C.D., Taylor S.G., Routledge C., Hemmati P., Munton R.P., Ashmeade T.E., Shah A.S., Hatcher J.P., Hatcher P.D., Jones D.N., Smith M.I., Piper D.C., Hunter A.J., Porter R.A., Upton N. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(19): 10911-6.
12. Hirota K., Kushikata T., Kudo M., Kudo T., Lambert D.G., Matsuki A. Orexin A and B evoke noradrenaline release from rat cerebrocortical slices. *Br J Pharmacol.* 2001; 134(7): 1461-6.
13. Hopkins W.F., Johnston D. Noradrenergic enhancement of long-term potentiation at mossy fiber synapses in the hippocampus. *J Neurophysiol* 1988; 59(2): 667-87.
14. Horvath T.L., Peyron C., Diano S., Aston-Jones G., Kilduff T.S., van Den Pol A.N. Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system. *J Comp Neurol* 1999; 415: 145-159.
15. Jonston D. and Amaral D.G., Hippocampus. In book: *Synaptic Organization of the Brain*. Ed: G.M. Shepherd. Oxford Univ. Press. 1998; pp: 638.
16. Jurgens C.W., Hammad H.M., Lichter J.A., Boese S.J., Nelson B.W., Goldenstein B.L., Davis K.L., Xu K., Hillman K.L., Porter J.E., Doze V.A. Alpha2A adrenergic receptor activation inhibits epileptiform activity in the rat hippocampal CA3 region. *Mol Pharmacol* 2007; 71(6): 1572-81.
17. Lepsveridze E., Doreulee N. Norepinephrine depresses isolated NMDA responses in CA-1 of hippocampus via activation of  $\beta$ -adrenoreceptors. *Georgian J Neurosci* 2005; 2(4):
18. Loscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342(1):1-13.
19. Marcus J.N., Aschkenasi C.J., Lee C.E., Chemelli R.M., Saper C.B., Yanagisawa M., Elmquist J.K. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol.* 2001; 435(1): 6-25.
20. Martin G., Fabre V., Siqqins GR., de Lecea L. Interaction of the hypocretins with neurotransmitters in the nucleus accumbens. *Regul. Pept.* 2002; 104(1-3):111-117.
21. Murchison C.F., Zhang X.Y., Zhang W.P., Ouyang M., Lee A., Thomas S.A. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell* 2004; 117(1): 131-43.
22. Neuman R.S. Suppression of penicillin-induced focal epileptiform activity by locus ceruleus stimulation: mediation by an alpha 1-adrenoceptor. *Epilepsia* 1986; 27(4): 359-366.
23. Nishida N., Huang Z.L., Mikuni N., Miura Y., Urade Y., Hashimoto N. Deep brain stimulation of the posterior hypothalamus activates the histaminergic system to exert antiepileptic effect in rat pentylenetetrazol model. *Exp Neurol* 2007; 205(1): 132-44.
24. Palmer G.C. Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies. *Curr Drug Targets* 2001; 2(3):241-71.
25. Peterson S.L., Boehnke L.E. Anticonvulsant effects of MK-801 and glycine on hippocampal afterdischarge. *Exp Neurol* 1989; 104 (2): 113-117.
26. Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Med Rev* 2005; 9(4): 231-41.
27. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R.M., Tanaka H., Williams S.C., Richardson J.A., Kozlowski G.P., Wilson S., Arch J.R., Buckingham R.E., Haynes A.C., Carr S.A., Annan R.S., McNulty D.E., Liu W.S., Terrett J.A., Elshourbagy N.A., Bergsma D.J., Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G-protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998 Feb 20;92(4):573-85.
28. Sander K., Kottke T., and Stark H. Histamine H3 Receptor Antagonists: Go to Clinics. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31(12): 2163-2181.
29. Selbach O., Doreulee N., Bohla C., Eriksson K.S., Sergeeva O.A., Poelchen W., Brown R.E., Haas H.L. Orexins/hypocretins cause sharp wave- and theta-related synaptic plasticity in the hippocampus via glutamatergic, gabaergic, noradrenergic, and cholinergic signaling. *Neuroscience* 2004; 127(2): 519-28.
30. Shouse M.N., Scordato J.C., Farber P.R., de Lanerolle N. The alpha2 adrenoreceptor agonist clonidine suppresses evoked and spontaneous seizures, whereas the alpha2 adrenoreceptor antagonist idazoxan promotes seizures in amygdala-kindled kittens. *Brain Res* 2007; 1137(1): 58-68.
31. Singh L., Manzi R., Tricklebank M.D. The discriminative stimulus properties of (+)-HA-966, an antagonist at the glycine/N-methyl-D-aspartate receptor. *Eur J Pharmacol* 1990; 186(1): 129-32.
32. Soffin E.M., Evans M.L., Gill C.H., Harries M.H., Benham C.D., Davies C.H. SB-334867-A antagonises orexin mediated excitation in the locus coeruleus. *Neuropharmacology* 2002; 42(1): 127-33.
33. Traub R.D., Jefferys J.G., Whittington M.A. Enhanced

NMDA conductance can account for epileptiform activity induced by low  $Mg^{2+}$  in the rat hippocampal slice. *J Physiol* 1994; 478 Pt 3:379-93.

34. Walling S.G., Nutt D.J., Lalies M.D., Harley C.W. Orexin-A infusion in the locus ceruleus triggers norepinephrine (NE) release and NE-induced long-term potentiation in the dentate gyrus. *J Neurosci* 2004; 24(34): 7421-6.

35. Weinschenker D., Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice. *Pharmacol Ther* 2002; 94(3): 213-33.

36. Weiss G.K., Lewis J., Jimenez-Rivera C., Vigil A., Corcoran M.E. Antikindling effects of locus coeruleus stimulation: mediation by ascending noradrenergic projections. *Exp Neurol* 1990; 108(2): 136-40.

## SUMMARY

### OREXIN-A INDUCES LONG-TERM DEPRESSION OF NMDA RESPONSES IN CA-1 FIELD OF HIPPOCAMPAL SLICES

**Doreulee N., Alania M., Chikovani M., Chkhartishvili B., Skhirtladze C.**

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural sciences, Institute of Biology. Tbilisi, Georgia*

We have studied the effects of orexin-A on NMDA component of registered field potentials in pyramidal (str. pyramidale) and radial layers (st. radiatum) of CA-1 field of the hippocampus. To facilitate generation of NMDA responses in vitro experiments were performed in  $Mg^{2+}$ - free solution. From field excitatory postsynaptic potential (EPSP), which was induced by stimulation of Schaffer collaterals, NMDA component was isolated using modified physiological solution: bicuculline methiodide (20-40  $\mu M$ ) and CNQX (5  $\mu M$ ) were added for removing GABA-ergic inhibition and blocking AMPA-glutamatergic receptor-mediated responses, respectively. Application of orexin-A (100 nM, for 5 -15 min) evoked inhibition of NMDA component of population spike (84.4 $\pm$ 5%, n=7) and long-term depression of isolated NMDA component of field EPSP, which was made up (77.7 $\pm$ 2.8%, n=12) comparing with control after 45min of orexin-A application. Orexin-A mediated depression starts after 7-10min of application, which is sufficient for NE release from adrenergic terminals in the hippocampus. As the agonist of  $\alpha$ -adrenoreceptors cloni-

dine completely mimicked the effects of orexin-A possible involvement of adrenergic system of the brain in these effects are considered.

**Key words:** hypocretin/orexins, norepinephrine, NMDA, hippocampal slices, epilepsy.

## РЕЗЮМЕ

### ОРЕКСИН-А ВЫЗЫВАЕТ ДЛИТЕЛЬНУЮ ДЕПРЕССИЮ ИЗОЛИРОВАННЫХ NMDA ОТВЕТОВ В ПОЛЕ CA1 СРЕЗОВ ГИППОКАМПА

**Дореули Н.В., Алания М.А., Чиковани М.Е., Чхартишвили Б.В., Схиртладзе К.О.**

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси, Грузия*

Изучались эффекты орексина-А на NMDA-опосредованный компонент зарегистрированных полевых потенциалов в пирамидальных (str. pyramidale) и радиальных слоях (st. radiatum) в поле CA1 срезов гиппокампа. Для облегчения генерации NMDA ответов in vitro эксперименты проводились в растворе без  $Mg^{2+}$ . Из полевых потенциалов, вызванных электрическим раздражением коллатералей Шаффера, NMDA компонент был изолирован с помощью модифицированного физиологического раствора, который содержал бикучулин (20-40  $\mu M$ ) для удаления ГАМК-эргического торможения и CNQX (5  $\mu M$ ) для блокады AMPA/каинатных рецепторов. Апликация орексина (100 nM, в течение 5-и мин.) вызывала торможение NMDA компонента популяционного спайка (84,4 $\pm$ 5%, n=7) и длительную депрессию изолированного NMDA ответа полевого потенциала, что составило 77,7 $\pm$ 2,8 от контрольных значений (n=12) после 45-минутного отмывания от орексина. Вызванная орексином депрессия наблюдается в течение 7-10-и мин. после апликации вещества, что является временным интервалом, достаточным для выделения норадреналина из адренергических окончаний в гиппокампе. Так как агонист  $\alpha$ -адренергических рецепторов почти полностью имитирует эффекты орексина-А, было высказано предположение об участии адренергической системы в эффектах орексина.

## ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В КАРДИОМИОЦИТАХ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

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

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

Изучение механизмов расширения кровеносных сосудов выявило, что ацетилхолин, взаимодействуя с рецепторами эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, инициирует образование малых молекул, мигрирующих в мышцы и вызывающих их расслабление. Эти молекулы получили название - эндотелий-расслабляющий фактор (ЭРФ) [5]. Выяснилось, что ЭРФ стимулирует образование вторичного мессенджера – цГМФ и представляет собой оксид азота - NO, который в клетке образуется благодаря NO-синтезирующему ферменту - NO синтазе [11]. Образовавшийся NO активирует синтез цГМФ, цГМФ-зависимой протеинкиназы и  $Ca^{2+}$ -АТФазы, что вызывает выброс  $Ca^{2+}$  из кардиомиоцитов, их релаксацию и вазодилатацию. В настоящее время NO рассматривается как эндогенный вазодилатор и характеризуется антигипертензивным и антиагрегационными свойствами [7].

Уровень продукции NO в клетках сердца зависит от многих факторов. Но не столь интересной была бы молекула NO, будь она лишь положительным агентом. NO способен в определенных условиях угнетать ряд биохимических процессов. В начале 90-х годов обнаружено, что в функционировании нервной системы NO играет значимую роль, заключающуюся в способности образования вторичных мессенджеров [9]. В настоящее время особый интерес вызывает способность воздействия NO на активность многих ферментов, в особенности на компоненты дыхательной цепи и гликолиза, что приводит к запрограммированной гибели клеток – апоптозу [3].

Целью настоящего исследования явилось определение роли оксида азота в кардиомиоцитах белых крыс в процессе генерации энергии и изучение активности ряда ферментов, участвующих в образовании АТФ в условиях изоляции и нарушения биоритма.

**Материал и методы.** Исследования проводились на половозрелых белых лабораторных крысах, подвергающихся социальной изоляции в индивидуальных клетках в условиях темноты (соотношение темнота/свет 23,5/0,5 час) в течение 30-и дней. Контрольная группа находилась в естественных условиях (темнота/свет 10,00/14,00 час). После эксперимента особи подвергались декапитации. Митохондриальные и цитозольные фракции сердечной мышцы получали методом дифференциального центрифугирования [6].

Креатинфосфокиназа катализирует реакцию превращения креатина в фосфокреатин. Выделенные фосфаты определялись в виде фосфованадий-молибденового комплекса.

Инкубационная смесь содержала исследуемую суспензию (0,1 мл) и 0,5 мл раствора креатина (1,9 мМ). Затем в смесь добавляли АТФ (0,07 мМ) и инкубировали в течение 60-и мин. при 37°C. Ферментативную реакцию ингибировали трихлоруксусной кислотой (14%) и центрифугировали при 3000g 10 мин. К супернатанту добавляли смесь ванадата аммония и молибдена аммония (1:1), после чего оптическую плотность измеряли при  $\lambda=400$  нм [12]. Для определения сукцинатдегидрогеназной активности митохондрии промывали инкубационным раствором, на основе буфера (140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 5мМ  $NaHCO_3$ , 5,5 мМ  $C_6H_{12}O_6$  и 20 мМ HEPES, рН-7,4) и инкубировали в течение 45-и мин. при 37°C в растворе, содержащем 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразольный бромид (МТТ) (0,5 мг/мл), синий формазан и 3 мМ сукцинат, после чего продукт формазана растворяли в 0,3 мл диметилсульфоксиде (100%), затем раствор колориметрировали при  $\lambda=540$  нм [2].

Количество креатина в исследуемых пробах определяли посредством диагностических тест-систем ("Dia Sys", Germany). Об интенсивности синтеза NO судили по выходу продукта реакции ( $NaNO_2$ ) между NO и молекулярным кислородом  $O_2$ . С этой целью к 0,4 мл исследуемой смеси добавляли 0,2 мл реактива Гриса и инкубировали в течение 15-и мин., после чего раствор колориметрировали при  $\lambda=540$  нм [10]. Определение белка производилось по методу Лоури.

**Результаты и их обсуждение.** Как известно, хронический стресс вызывает изменения биохимических показателей клеточного метаболизма [1], хотя данные о характере изменения количественного содержания NO в условиях стресса неоднозначны [4,13].

В первой серии опытов была исследована динамика количественного изменения NO в цитозольной и митохондриальной фракциях кардиомиоцитов белых крыс в условиях 30-дневного хронического стресса. Полученные результаты представлены на рисунке 1.

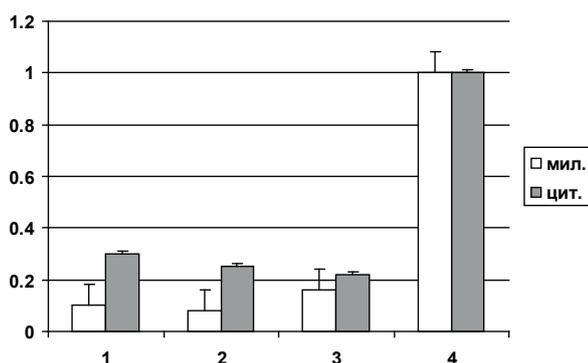


Рис. 1. Динамика изменения содержания NO в кардиомиоцитах крыс при хроническом стрессе

На оси ординат - количество NO (мкмоль/мл); по оси абсцисс - число стрессовых дней: (1 - контроль; 2 - 10-дневный; 3 - 20-дневный; 4 - 30-дневный)

Из рисунка следует, что вследствие 10-дневного стресса, по сравнению с контролем в указанных фракциях наблюдается снижение содержания NO. Однако, вследствие 20-дневного стресса снижение количества NO отмечается лишь в цитозоле кардиомиоцитов, тогда как в митохондриях концентрация NO повышается. 30-дневный стресс характеризуется значительным увеличением NO как в цитозоле, так и в митохондриях. В сравнении с контролем, количество NO в цитозоле кардиомиоцитов крыс, подвергающихся 30-дневному стрессу, возрастает приблизительно на 30%. Для митохондрий этот показатель значительно выше.

Учитывая характер действия NO, полученные данные указывают на значительное расслабление сердечной мышцы а, соответственно, и выброс ионов Ca<sup>2+</sup> из кардиомиоцитов вследствие Ca<sup>2+</sup>-АТФазной активности [6].

С учетом литературных данных об участии NO в регуляции активности ферментов гликолиза и цикла Кребса [14], была изучена активность фермента сукцинатдегидрогеназы на фоне изменения количества NO в условиях хронического стресса. Полученные результаты приведены на рис. 2.

Как видно, активность фермента в условиях 10- и 20- дневного стресса резко снижается. Явное снижение ферментативной активности наблюдается при 20-дневном стрессе. В этот период активность сукцинатдегидрогеназы снижается приблизительно на 90%. Полученные данные свидетельствуют о резком падении интенсивности митохондриальных аэробных процессов и регенерации молекул АТФ, что, в свою очередь, приводит к энергетическому истощению сердечных клеток и формированию различных патологий.

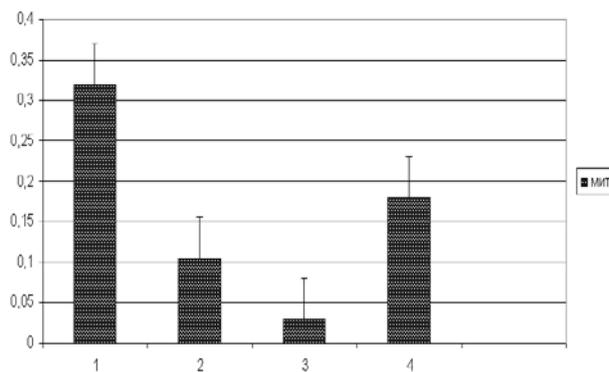


Рис. 2. Динамика изменения сукцинатдегидрогеназной активности в кардиомиоцитах белых крыс при хроническом стрессе

На оси ординат - количество сукцинатдегидрогеназы (мкмоль Рi/мг белок-1мин-1); по оси абсцисс - число стрессовых дней: (1 - контроль; 2 - 10-дневный; 3 - 20-дневный; 4 - 30-дневный)

Полученные данные позволяют предполагать, что NO способен оказывать влияние также на изменение активности креатинфосфокиназы, восстанавливающей исходный уровень АТФ путем реакции трансфосфорилирования между креатином и фосфокреатином. Известны пять изоформ фермента, две из них митохондриальные, а три – цитозольные [9]. Исходя из этого, была изучена динамика изменения активности фермента в кардиомиоцитах крыс при 30-дневном хроническом стрессе. Полученные данные представлены на рис. 3.

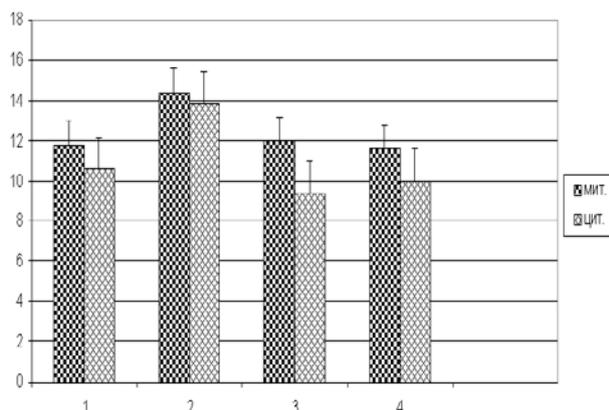


Рис. 3. Динамика изменения креатинфосфокиназной активности в кардиомиоцитах белых крыс при хроническом стрессе

На оси ординат - креатинфосфокиназная активность, выраженная в мкмоль Рi/мг белок-1мин-1; по оси абсцисс - число стрессовых дней: (1 - контроль; 2 - 10-дневный; 3 - 20-дневный; 4 - 30-дневный)

Из рисунка явствует, что во время стресса наблюдается динамика изменения ферментативной активности креатинфосфокиназы. В частности, после 10-дневного стресса активность митохондриальной изоформы фермента возрастает, после чего этот показатель снижается, приближаясь к величине, которая характерна для контрольной группы животных.

Активность цитозольной изоформы фермента вследствие 10-дневного хронического стресса возрастает приблизительно на 40%, после чего наблюдается падение ферментной активности приблизительно на 30%. Следует отметить, что активность митохондриальной и цитозольной изоформ креатинфосфокиназы, по сравнению с сукцинатдегидрогеназой, характеризуется меньшей чувствительностью к стрессовым ситуациям. Активность указанных изоформ возрастает на 10-ый день стресса, после чего наблюдается снижение их активности и приближение к норме.

Иная картина наблюдается при исследовании субстрата креатинфосфокиназы – креатина. Обнаруживается, что количество креатина в кардиомиоцитах в условиях хронического стресса резко меняется. На рис.4 представлены данные, указывающие на количественные изменения креатина (рис. 4).

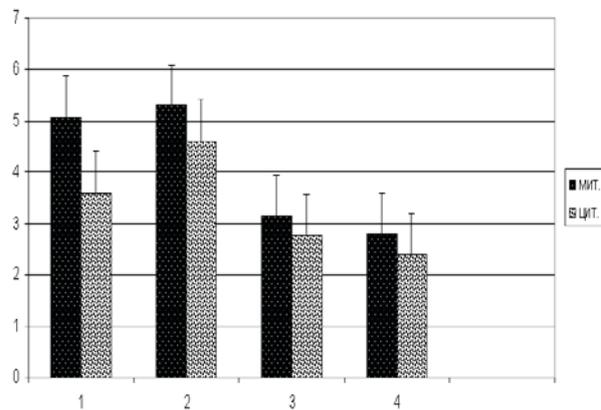


Рис. 4. Количественное изменение содержания креатина в кардиомиоцитах белых крыс при хроническом стрессе

На оси ординат - по оси ординат – концентрация креатина в (μмоль/мл); по оси абсцисс - число стрессовых дней: (1 - контроль; 2 - 10-дневный стресс; 3 – 20-дневный стресс; 4 - 30-дневный стресс)

Из рисунка видно, что вследствие 10-дневного стресса количество креатина в обеих фракциях возрастает, после чего наступает фаза резкого снижения concentra-

ции креатина. После 20-дневного стресса количество креатина в митохондриях составляет приблизительно 60% от нормального показателя, а в цитозоле приблизительно 25%.

Вышеизложенное позволяет заключить, что вызванный нарушением биоритма (темнота/свет) продолжительный хронический стресс оказывает значительное влияние на энергопродуцирующие процессы в миокарде и регуляция энергогенеза кардиомиоцитов происходит с участием NO-зависимых механизмов. Эти факторы играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал 2001; 7: 21-28.
2. Abe K., Matsuki A. Measurement of cellular 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) reduction activity and LDH release using MTT. J. Neurosci. Res. 1974; 38: 325-329.
3. Aruoma O.I., Free radicals and antioxidant strategies in sports. J. of Nutritional Biochem. 1994. 5: 370-381.
4. Belkina L.M., Manukhina E.B., Mikoyan V.D., Kubrina L.N. The time course of nitric oxide generation in rat tissues in acute myocardial infarction. Endothelium. 1995; 3: 56-61.
5. Bredt D.S. Nitric oxide signaling specificity. The heart of the problem. J. Cell Sci. 2003; 2: 22-29.
6. De Robertis E. Structural components of the synaptic region. Handbook of Neurochemistry 1969; 2: 365-372.
7. Esplugues J.V. NO as a signaling molecule in the nervous system. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 1079-1085.
8. Garthwaite J., Boulton C.I. Nitric oxide signaling in the central nervous system. Annu. Rev. Physiol. 1995; 57: 683-690.
9. Kekelidze T., Khait I., Togliatti A., Benzecry J.M., Weiringa B., Holtzman D. Altered brain phosphocreatine and ATP regulation when mitochondrial creatine kinase is absent. J. Neurosci. Res. 2001; 66: 866-872.
10. Pahan K., Liu X., McKinney M.J., Wood C., Sheikh F.G., Raymond J.R. Induction of nitric oxide synthase and activation of nuclear factor-κB in primary astrocytes. J. Neurochem. 2000; 74: 2288-2295.
11. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-526.
12. Ueda I., Wada T. Determination of inorganic phosphate by the molybdo vanadate method in the presence of ATP and some interfering organic bases. Anal. Biochem. 1970; 37: 169-174.
13. Welch W.J., Suhan J.P. Cellular and biochemical events in mammalian cells during and after recovery from physiological stress. J. Cell Biol. 1986; 103: 2035-2052.
14. Addabbo F., Ratliff B., Park H-Ch., Kuo M-Ch., Ungvari Z., Ciszar A., Krasnikof B., Sodhi K., Zhang F., Nasjletti A., Goligorsky M.S. The krebs cycle and mitochondrial mass are early victims of endothelial dysfunction: proteomic approach. American Journal of Pathology 2009; 174: 34-43.

## SUMMARY

### ENERGETIC CHANGES IN HEART CELLS OF WHITE RATS IN STRESS CONDITIONS INDUCED BY VIOLATED DIURNAL CYCLE

Karapetian M., Samkharadze T., Dachanidze N., Menabde K., Koshoridze N.

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences*

The aim of the study was to investigate the content and dynamics of nitric oxide (NO) and enzymes involved in generation and preservation of energy in cardiomyocytes under chronic stress condition, induced by circadian rhythm disturbances and isolation. For the present investigation white rats were selected as the experimental animal model. Quantitative decline in NO and decrease in enzyme activity (creatine/creatinphosphokinase/phosphocreatine and succinatedehydrogenase) under 30-day stress was found. Enzyme activity in white rat cardiomyocytes declined, and NO as a signal molecule increased. In accordance with experimental data it is supposed that the lack of ATP in cardiomyocytes is the main cause of various heart disorders.

**Key words:** cardiomyocytes, chronic stress, nitric oxide (NO), succinatedehydrogenase, creatinphosphokinase.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В КАРДИОМИОЦИТАХ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

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

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

Исследована динамика изменения концентрации NO и некоторых ферментов, участвующих в генерации и сохранении энергии в кардиомиоцитах белых крыс в условиях хронического стресса, индуцированного нарушением циркадного ритма и изоляцией. В условиях 30-дневного стресса наблюдается снижение количества оксида азота, а также активности таких ферментов, как сукцинатдегидрогеназа и креатинфосфокиназа. Полученные данные позволяют заключить, что стресс способствует развитию дефицита энергетически богатых соединений, в частности, АТФ в кардиомиоцитах, что приводит к истощению сердца и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний; нарушение энергетического обмена в миокарде происходит с участием NO-зависимых механизмов.

---

## ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ ЯДРА СОЛИТАРНОГО ТРАКТА НА АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ РЕТИКУЛЯРНОГО ЯДРА ТАЛАМУСА И МЕЗЭНЦЕФАЛИЧЕСКОЙ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Нанобашвили З.И., Хизанишвили Н.А., Биланишвили И.Г.

*Институт физиологии им. И. Бериташвили, отдел нейрофизиологии*

Естественная смена функционального состояния головного мозга обусловлена резкими изменениями характера работы многих важнейших нейрофизиологических механизмов, субстраты которых расположены на самых разных уровнях центральной нервной системы [2,9,12,13]. При смене десинхронизированной электрической активности головного мозга на синхронизированную, чем бы она не была обусловлена, взаимосвязь между стволовыми и диэнцефалическими структурами меняется. Выяснение взаимосвязи между этими струк-

турами головного мозга является важнейшей задачей нейрофизиологии, разрешение которой позволит, с одной стороны, выявить механизмы деятельности отдельных образований головного мозга, а с другой – центральной нервной системы в целом.

В настоящее время не вызывает сомнения, что ретикулярное ядро таламуса (РЯТ) играет значимую роль в возникновении синхронной электрической активности головного мозга [1,6,7,8,11,] и стволовые образования

также оказываются способными градуировать активность нейронов других частей головного мозга. Хорошо известно активирующее влияние мезэнцефалической ретикулярной формации ствола (МРФ) на поведение животных и электрическую активность головного мозга [8,10]. В опытах же с перерезкой ствола головного мозга, а также методами электрофизиологического исследования в нижней части ствола мозга обнаружено образование, влияющее на электрическую активность головного мозга и поведение животного, противоположно активирующему действию [2,3,8]. Этот механизм синхронизирует электроэнцефалограмму и находится на бульбарном уровне, в основном, в области ядра солитарного тракта (ЯСТ).

Исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным исследовать интимные механизмы взаимоотношения между ретикулярным ядром таламуса и рядом других структур ствола головного мозга, что крайне актуально для выяснения нейрофизиологических механизмов деятельности центральной нервной системы как в норме, так и при отклонениях.

Целью настоящего исследования явилось изучение механизмов взаимосвязи между мезэнцефалической ретикулярной формацией, ядром солитарного тракта и ретикулярным ядром таламуса.

**Материал и методы.** Опыты проводились на 12-и взрослых кошках в условиях острого эксперимента. Для раздражения ЯСТ использовали биполярные электроды, которые вживлялись стереотаксически по атласу Рейнозо-Суареса [9]. Активность нейронов РЯТ и МРФ регистрировалась посредством стеклянных или вольфрамовых микроэлектродов. Стеклянными микроэлектродными служили микропипетки, заполненные 3 М раствором цитрата калия. Вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончиков 4-8 мкм и сопротивлением 4-15 МОм изготавливались электролитическим методом и покрывались эмалевым лаком. Реакции нейронов РЯТ регистрировали после отсасывания латеральной и супрасильвиевой извилин. Обнажали хвостатое ядро и бахромку гиппокампа, которые служили ориентирами при введении микроэлектродов в РЯТ. В некоторых экспериментах с помощью двух микроэлектродов производилось одновременное парное отведение нейронов активности нейронов РЯТ и МРФ. Активность нейронов МРФ регистрировали после отсасывания надлежащей мозговой ткани над передними буграми четверохолмия.

По окончании опытов производили внутрибрюшинное введение летальной дозы нембутала (100 мг/кг). После фиксации головного мозга в 10% растворе формалина на фронтальных срезах определяли локализацию кончиков раздражающих электродов.

**Результаты и их обсуждение.** Изучено изменение активности 60-и нейронов РЯТ под влиянием раздражения МРФ. 85% из 60-и нейронов претерпевали торможение. Следует, однако, отметить, что торможение активности нейронов РЯТ наступало при умеренной стимуляции МРФ. С увеличением параметров раздражения характер ответных реакций нейронов менялся. Эти изменения особенно четко проявлялись при ритмическом раздражении МРФ. Так, на рисунке 1А регистрируемый нейрон РЯТ спонтанно генерировал асинхронные потенциалы действия. Пороговое высокочастотное раздражение МРФ вызывало торможение спонтанной активности нейрона РЯТ (рис. 1Б). При увеличении параметров стимуляции МРФ происходило активирование (80% из 65 нейронов, заторможенных на пороговое раздражение МРФ) нейронов РЯТ, т.е. возникали высокочастотные разряды (рис. 1 В,Г). Такие изменения ответных реакций нейронов РЯТ в зависимости от параметров стимуляции МРФ в большинстве случаев являлись закономерными (рис. 1).

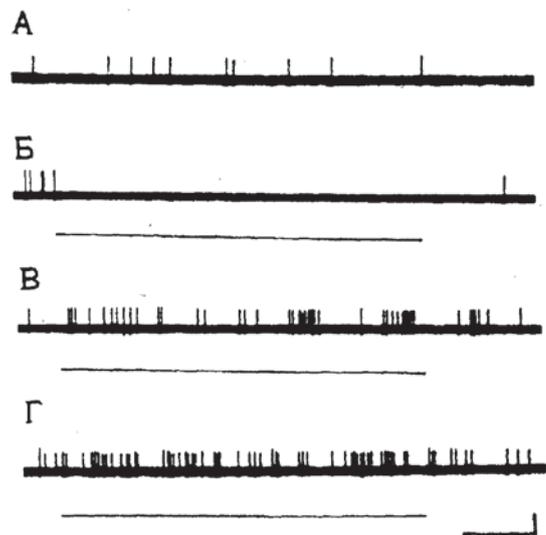


Рис. 1. Эффекты стимуляции МРФ и неокортекса на активность нейрона РЯТ

А – спонтанная активность. Б,В – влияние стимуляции МРФ (Б- 2 В, 50 гц В – 6В, 80 гц. Г – влияние раздражения неокортекса (2В, 60 гц). Линии под кривыми указывают моменты раздражения. Калибровка – 2 сек., 250 мкВ.

Очевидно, первичным эффектом активирования МРФ на активность нейронов РЯТ является торможение. Вторичное же облегчение активности нейронов РЯТ при сильных раздражениях МРФ, очевидно, происходит через неокортекс. Такое допущение становится очевидным, если учитывать результаты наших опытов (рис. 1Г), а также других исследователей о том, что раздражение неокортекса является весьма эффективным для активирования нейронов РЯТ. Показано также,

что густота глутаматергических кортикофугальных нервных окончаний больше на нейронах РЯТ, чем на нейронах других ядер таламуса [4,5].

Следует отметить, что активирование нейронов РЯТ происходило не только при раздражении неокортекса, но и во время стимуляции т.н. синхронизирующей области продолговатого мозга – области ядра солитарного тракта (75% из 80 зарегистрированных нейронов). На рис. 2 представлены случаи, когда активность нейронов РЯТ и МРФ регистрировали одновременно двумя микроэлектродами. Рисунок 2 иллюстрирует электрическую активность нейронов РЯТ (2) и МРФ (3) при ритмической стимуляции ЯСТ. На рисунке видно, что стимуляция ЯСТ вызывает торможение активности нейронов МРФ – в течение раздражения возникали единичные пиковые разряды. Вместе с тем, из рисунка явствует, что нейроны РЯТ в это время активируются – вместо одиночных или коротких групповых разрядов возникают высокочастотные, продолжительные разряды на всем протяжении стимуляции ЯСТ.

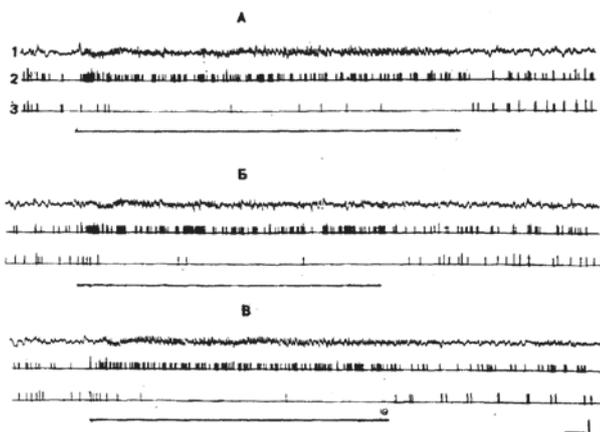


Рис. 2. Эффекты раздражения (5В, 50 гц) ЯСТ на активность нейронов РЯТ (2) и МРФ (3)

А,Б,В – один и тот же опыт, разные пары нейронов. Линии под кривыми указывают моменты раздражения. Калибровка – 1 сек., 250 мкВ.

На рисунке 3 представлен случай, когда активность нейронов РЯТ и МРФ регистрировали одновременно двумя внутриклеточными микроэлектродами (четыре случая). Нейрон РЯТ (верхняя кривая) спонтанно генерирует редкие одиночные спайковые потенциалы, а нейрон МРФ (нижняя кривая) – более частые регулярные разряды. Пороговое раздражение ЯСТ (рис.3Б) вызывает активирование нейрона РЯТ – возникали три спайка. По мере увеличения силы раздражения ЯСТ (В-Д) развивались более мощные ответные реакции нейрона РЯТ в виде высокочастотных групповых разрядов, повторяющихся несколько раз (Г,Д). Из этого же рисунка явствует, что во время возникновения

групповых разрядов нейрона РЯТ, нейрон МРФ генерирует тормозящие постсинаптические потенциалы, повторяющиеся несколько раз.

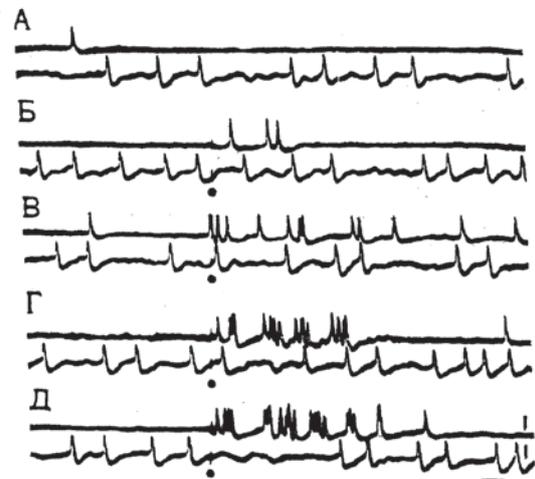


Рис. 3. Реакции нейронов РЯТ (верхняя кривая) и МРФ (нижняя кривая) на раздражение ЯСТ

А – спонтанная активность. В-Д – эффекты раздражения (Б – 1В, 0,5 мс. В – 2В, 0,5 мс. Г – 3В, 0,5 мс. Д – 4В, 0,5 мс. Точки указывают моменты раздражения. Калибровка – 20 мс, 20 мВ.

Таким образом, наши опыты показали, что пороговое раздражение МРФ оказывает тормозное влияние на активность нейронов РЯТ, надпороговое же вызывает активирование. Стимуляция ЯСТ вызывает торможение нейронов МРФ и активирование нейронов РЯТ. Вместе с тем, во время активирования нейронов РЯТ в нейронах МРФ возникают тормозные постсинаптические потенциалы. Каковы бы ни были механизмы торможения активности нейронов РЯТ в ответ на стимуляцию ЯСТ, представляется немаловажным тот факт, что синхронизирующая структура ствола мозга, которая оказывала блокирующее влияние на активность нейронов МРФ, вызывает облегчение активности нейронов РЯТ. Это особенно важно для выяснения нейрофизиологических механизмов деятельности всей центральной нервной системы как в норме, так и при отклонениях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нанобашвили З., Нарикашвили С. Влияние нембутала на активность нейронов ретикулярного и вентролатерального ядер таламуса кошки. *Нейрофизиология* 1982; 14(5): 516-524.
2. Clemente C.D., Sterman M.B. Cortical synchronization and sleep patterns in acute restrained and chronic behaving cats induced by basal forebrain stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1959; 24: 172-187.
3. Cordeau I.P., Mancina M. Evidence for the existence of an electroencephalographic synchronization mechanism originating in the lower brain stem. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*

- 1959, 11(4): 551-564.
4. de Curtis M., Spreafico R., Avanzini G. Excitatory amino acids mediate responses elicited in vitro by stimulation of cortical afferents to reticularis thalami neurons of the rat. *Neuroscience* 1998; 33(2): 275-283.
  5. Golshani P., Liu X., Jones E. Differences in quantal amplitude reflect GluR4-subunit number at corticothalamic synapses on two populations of thalamic neurons. *PNAS* 2001; 98(7): 4172-4177.
  6. Kendall H., McCormick D. Abolition of spindle oscillations by serotonin and noradrenaline in the ferret lateral geniculate and perigeniculate nuclei in vitro. *Neuron*. 1996; 17: 309-321.
  7. Marini G., Ceccarelli P., Mancina M. Effects of bilateral microinjections of ibotenic acid in the thalamic reticular nucleus on delta oscillations and sleep in freely-moving rats. *J. Sleep Res.* 2000; 9: 359-366.
  8. McCormick D.A., Bal Th. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.* 1997; 20: 185-215.
  9. Reinoso-Suarez. *Topografischer Hirnatlas der Kutze*. F. Merck A.G. Darmstadt: 1961.
  10. Rossi G.F. Sleep-induced mechanisms in the brain stem. *Electroenceph. clin. neurophysiol.* 1959; 24: 113-131.
  11. Sanchez-Vives M.V., McCormick D.A. Functional properties of perigeniculate inhibition of LGNd thalamocortical neurons in vitro. *J. Neurosci.* 1997; 17: 8880-8893.
  12. Sarter M., Bruno J.P. Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience* 2000; 95(4): 933-952.
  13. Wesse G.D., Phillips J.M., Brown V.J. Attentional orienting is impaired by unilateral lesions of the thalamic reticular nucleus in the rat. *The Journal of Neurosci.* 1999; 19(22): 10135-10139.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF SOLITARY TRACT NUCLEUS STIMULATION ON ACTIVITY OF THALAMIC RETICULAR NUCLEUS AND MESENCEPHALIC RETICULAR FORMATION OF THE BRAIN

**Nanobashvili Z., Khizanishvili N., Bilanishvili I.**

*Department of Neurophysiology, I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia*

Elucidation of interrelations between the brainstem (BSN) and diencephalic structures of the brain is an important problem of neurophysiology, solution of which might allow revealing mechanisms of the workings of certain structures of the brain, on the one hand, and an overall activity of the central nervous system, on the other. The goal of present investigation was examination of the mechanism of interrelations between the mesencephalic reticular formation (MRF), solitary tract nucleus (STN), and the thalamic reticular nucleus (TRN).

Activity of the TRN and MRF neurons was recorded with the tungsten microelectrodes, with tip diameter of 4-8  $\mu\text{m}$  and a resistance of 4-15 M $\Omega$ . In some experiments a simultaneous (coupled) recording of the TRN and MRF

neurons was made with an aid of two separate microelectrodes.

Our experiments have shown that threshold stimulation of the MRF exerted an inhibitory influence on activity of the TRN neurons, while supra-threshold stimulation induced their activation. Stimulation of the STN induced inhibition of the MRF neurons and activation of the TRN. Meanwhile, during activation of the TRN neurons, in the MRF neurons inhibitory postsynaptic potentials did occur. Whatever mechanisms may underlie inhibition of the TRN neurons in response to the STN stimulation, it seems an important fact that synchronizing structure of the brainstem, which exerted a blocking impact on the MRF, facilitated activity of the TRN neurons. This is even more important because for revealing the neurophysiologic mechanisms of activity of the whole central nervous system in both norm and disorder.

**Key words:** mesencephalic reticular formation, solitary tract nucleus, and the thalamic reticular nucleus interrelations, neurophysiologic mechanisms, central nervous system.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ ЯДРА СОЛИТАРНОГО ТРАКТА НА АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ РЕТИКУЛЯРНОГО ЯДРА ТАЛАМУСА И МЕЗЭНЦЕФАЛИЧЕСКОЙ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Нанобашвили З.И., Хизанишвили Н.А., Биланишвили И.Г.**

*Институт физиологии им. И. Бериташвили, департамент нейрофизиологии*

Выяснение взаимосвязи между стволовыми и дiencephalic структурами головного мозга является важнейшей задачей нейрофизиологии, разрешение которой позволит, с одной стороны, выявить механизмы деятельности отдельных образований головного мозга, а с другой – центральной нервной системы в целом.

Целью настоящего исследования явилось изучение механизмов взаимосвязи между мезэнцефалической ретикулярной формацией, ядром солитарного тракта и ретикулярным ядром таламуса.

Активность нейронов РЯТ и МРФ регистрировали вольфрамовыми микроэлектродами с диаметром кончиков 4-8  $\mu\text{м}$  и сопротивлением 4-15 М $\Omega$ , а также стеклянными микроэлектродами, заполненными 3 М раствором цитрата калия. В некоторых экспериментах с помощью двух микроэлектродов производили одно-

временное парное отведение активности нейронов ретикулярного ядра таламуса (РЯТ) и мезэнцефалической ретикулярной формации (МРФ).

Наши опыты показали, что пороговое раздражение МРФ оказывает тормозное влияние на активность нейронов РЯТ, а надпороговое вызывает активирование. Стимуляция ЯСТ вызывает торможение нейронов МРФ и активирование нейронов РЯТ. Вместе с тем, во время активирования нейронов РЯТ в нейронах МРФ

возникают тормозные постсинаптические потенциалы. Каковы бы не были механизмы торможения активности нейронов РЯТ в ответ на стимуляцию ЯСТ, является немаловажным тот факт, что синхронизирующая структура ствола мозга, которая оказывает блокирующее влияние на МРФ, вызывает облегчение активности нейронов РЯТ. Это особенно важно для выяснения нейрофизиологических механизмов деятельности всей центральной нервной системы как в норме, так и при отклонениях.

---

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УДЕЛЬНОГО ВЕСА ПИГМЕНТИРОВАННЫХ, СЕДЫХ, ТОНКИХ И ТОЛСТЫХ ВОЛОС, ВЗЯТЫХ С ГОЛОВЫ ОДНОГО ЧЕЛОВЕКА

Кязымов Х.М., Бунятов М.О., Мамедов З.М., Алиев Р.А.

*Центр судебно-медицинской экспертизы МО Азербайджанской Республики;  
Азербайджанский медицинский университет, кафедра судебной медицины*

Волосы человека являются одним из наиболее сложных объектов исследований судебно-медицинской экспертизы. Сложность обусловлена значительным полиморфизмом морфологической структуры и химического состава волос даже у одного и того же лица [1-3,9]. За последние годы предложен ряд новых объективных методов исследования волос с целью установления их принадлежности конкретному лицу. В практике судебно-медицинской экспертизы получили признание такие методы как определение прочности волос на разрыв, изучение показателя проводимости света волосами, люминесцентный анализ и поляризационная микроскопия [5,7,8].

Несмотря на то, что каждый новый метод исследования волос увеличивает число определяемых признаков, точное установление принадлежности обнаруженных волос определенному лицу все еще не представляется возможным [3,6]. Отмеченное диктует необходимость изыскания новых объективных критериев, которые позволят более обоснованно судить о принадлежности волос конкретному лицу.

Целью исследования явилось определение удельного веса седых и пигментированных, а также тонких и толстых волос, взятых с головы одного и того же лица и значение этого критерия в идентификации конкретного индивида.

**Материал и методы.** Для изучения удельного веса седых и пигментированных волос у 7-ми лиц были взяты по 10 седых и пигментированных волос почти одинаковой

толщины. Нами исследованы всего 140 волос; проведено 700 измерений их толщины и массы. С целью изучения зависимости удельного веса волос от их толщины нами исследовано 100 тонких и 100 толстых волос, взятых у 10-ти лиц (10 тонких и 10 толстых волос от каждого) и проведено 1000 измерений их толщины и массы.

Определив вес и толщину волос, вычисляли удельный вес. Вес определяли на лабораторных весах марки ВЛР-20Г с точностью до  $0,005 \times 10^{-2}$  мкН и марки ВЛУ-40МГ с точностью до  $0,002 \times 10^{-2}$  мкН. Каждый образец взвешивался пятикратно и определялось среднее значение с точностью до 3%. До процесса измерения веса, с проксимального конца каждого волоса срезали отрезки длиной в 1, 1,5, и 2 см, промывали в теплой мыльной воде с последующим ополаскиванием в нескольких порциях чистой воды и высушивали при комнатной температуре в течение суток. Для получения отрезков волос использовали устройство собственной конструкции («Резак»), позволяющее получать серию отрезков с точностью 0,1мм.

Для измерения толщины волос применяли специальное устройство – Лазерный денситометр волос ASTM DM 2130 (США). Определение зависимости удельного веса волос от их толщины производили методами дисперсионного анализа.

Полученные результаты подвергались статистической обработке в программе Microsoft Windows Statsoft v.5.0.

**Результаты и их обсуждение.** Данные наших исследований показали, что колебания величины удельного веса седых волос в каждом из 7-ми изученных случаев составили 0,58-0,65; 1,81-1,92; 1,26-1,33; 0,86-0,92; 1,56-1,66; 2,25-2,34; 2,00-2,08  $10^4$  Н/м<sup>3</sup>. Соответствующие колебания этой же величины у пигментированных волос равнялись 0,57-0,64; 1,80-1,92; 1,27-1,37; 0,87-0,93; 1,57-1,66; 2,26-2,34; 1,99-2,08  $10^4$  Н/м<sup>3</sup>.

Из приведенных данных очевидно, что значение удельного веса седых и пигментированных волос, согласно закону распределения Лапласа-Шарлье, близко к нормальному. Установленные значения коэффициента неровности и вариации величин удельного веса исследованных волос обеих групп колебались в пределах 5-9%. Доверительные интервалы при уровне значимости  $\alpha=0,01$  отличаются не более чем на 14% (рис. 1).

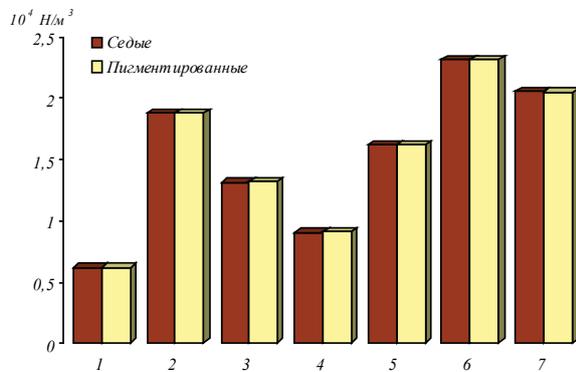


Рис. 1. Удельный вес седых и пигментированных волос

Проведенные исследования показали, что распределение значений удельного веса тонких и толстых

волос близко к нормальному (закон распределения Лапласа-Шарлье). Установленные значения коэффициента неровности и вариации случайной величины удельного веса тонких и толстых волос колебались, в среднем, в пределах 4-7%. Значение t-критерия составило 2,2, доверительные интервалы при уровне значимости  $\alpha=0,01$  отличаются не более чем на 15% (рис. 2).

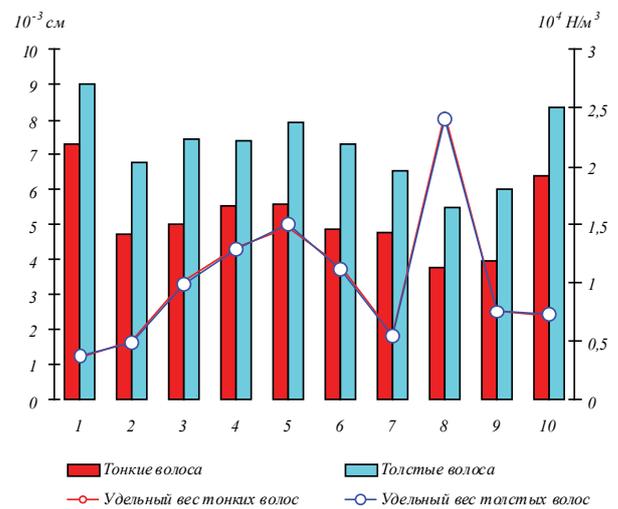


Рис. 2. Удельный вес волос головы в зависимости от их толщины

С помощью дисперсионного анализа изучено влияние двух факторов - разница между людьми (А) и разница в толщине волос (В). Кроме того, проверены взаимодействия указанных факторов. Результаты исследования приведены в таблице.

Таблица. Дисперсионный анализ удельного веса волос головы человека в зависимости от их толщины

Источник изменчивости	Сумма квадратов	Степень свободы	Средние квадраты	Отношения
Различия между индивидами (А)	67,24	9	7,471	848
Различие в толщине волос (В)	0,00	1	0,001	7,8
Взаимодействие (АхВ)	0,02	9	0,003	0,7
Индивидуальный разброс	0,16	180	0,001	3,1

По мнению некоторых исследователей [3], толщина волос человека является непостоянной величиной и варьирует в зависимости от его регионарной принадлежности. Кроме того, эта величина изменчива на протяжении всей длины одного волоса [1].

Отмечаются весьма отчетливые колебания толщины волос в различных областях тела человека и в пределах одной и той же области [2]. С указанными данными, согласуются полученные нами результаты, однако, актуальность нашего исследования заключается в

изучении удельного веса седых и пигментированных, а также тонких и толстых волос, взятых с головы одного и того же лица.

Таким образом, на основе вышеприведенных данных можно заключить, что определение удельного веса седых и пигментированных волос может служить дополнительным критерием для установления их принадлежности конкретному лицу. Кроме того, разница в толщине волос не оказывает статистически достоверного влияния на их удельный вес, однако, регио-

нальная принадлежность человека имеет практически существенное значение. Установление удельного веса волос имеет огромное значение, так как является дополнительным критерием в распознавании конкретной личности. С этой точки зрения наши данные могут быть использованы в практике судебной экспертизы, тем более, что другие существующие методы идентификации личности менее информативны.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Современные возможности судебных экспертиз. Под ред. Ю.Г. Корухова. М.: 2000; 269.
2. Дятлов О.М., Андреев И.С., Бочарова О.С. и др. Судебно-экспертное исследование вещественных доказательств. Минск: Амалфея; 2003: 736.
3. Юсифов Р.М., Дашдымирова С.Д. Некоторые аспекты судебно-медицинской экспертизы волос. Судебно-медицинская экспертиза 1988; 1: 48.
4. Varsh G., Cotsarelis G. How hair gets its pigment. Cell 2007; 130 (5): 66-78.
5. Bath B., Scott E., Phipps J., White H. Scanning electrochemical microscopy iontophoretic transport in hairless mouse skin. Analysis of the relative contributions of diffusion, migration, and electroosmosis to transport in hair follicles. J. Pharm Sci. 2000; 89 (12): 1537-1549.
6. Cario-Andre M., Pain C., Gauthier Y., Tayeb A. The melanocytotoxic hypothesis of vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. Pigment Cell Res. 2007; 20 (5): 385-393.
7. Koike K., Yoshida O., Mamada A. et al. Structural analysis of human hair fibers under the ultra-high voltage electron microscope. J. Cosmet Sci. 2004; 55: 25-27.
8. Kopan R., Lee J., Lin M. et al. Genetic mosaic analysis indicates that the bulb region of coat hair follicles contains a resident population of several active multipotent epithelial lineage progenitors. Dev Biol. 2002; 242 (1): 44-57.
9. Perrin C., Langbein L., Schweizer J. Expression of hair keratins in adult nail until: an immunohistochemical analysis of the onychogenesis in the proximal nail fold, matrix and nail bed. Br J Dermatol. 2004; 151 (2): 362-371.

## SUMMARY

### DETERMINATION OF SPECIFIC WEIGHT OF THE PIGMENTED, GREY AND THICK HAIRS FROM HEAD

**Kazimov X., Bunyatov M., Mamadov Z., Aliyev R.**

*Forensic Medical Centre of Azerbaijan Republic; Azerbaijan Medical University, Department of Forensic Medicine*

The hair of man is one of the complicated objects of investigation in forensic medicine expertise. The purpose of this research was to determine the significance of specific gravity of grey, pigmented, thin and thick hairs from head in identification of personality. The specific gravity and diameter of 10 grey, 10 pigmented and 10 thick and 10 thin

hairs were investigated in seven men. The diameter of the hair plays a significant role in determination of the body area from which the hair may have arisen. The obtained data were statistically analyzed. The specific gravity fluctuations of grey hair in each of investigated persons was: 0,58-0,65; 1,81-1,92; 1,26-1,33; 0,86-0,92; 1,56-1,66; 2,25-2,34; 2,00-2,08  $10^4 \text{ N/m}^3$ . The specific gravity fluctuations of pigmented hair in each of seven persons was: 0,57-0,64; 1,80-1,92; 1,27-1,37; 0,87-0,93; 1,57-1,66; 2,26-2,34; 1,99-2,08  $10^4 \text{ N/m}^3$ . It was concluded that establishment of specific gravity of grey and pigmented hairs from head is vital for forensic medicine.

**Key words:** specific gravity of hair, forensic medicine.

## РЕЗЮМЕ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ УДЕЛЬНОГО ВЕСА ПИГМЕНТИРОВАННЫХ, СЕДЫХ, ТОНКИХ И ТОЛСТЫХ ВОЛОС, ВЗЯТЫХ С ГОЛОВЫ ОДНОГО ЧЕЛОВЕКА

**Кязымов Х.М., Бунятов М.О., Мамедов З.М., Алиев Р.А.**

*Центр судебно-медицинской экспертизы МО Азербайджанской Республики; Азербайджанский медицинский университет, кафедра судебной медицины*

Целью исследования явилось определение удельного веса седых и пигментированных, а также тонких и толстых волос, взятых с головы одного и того же лица и значение этого критерия в идентификации конкретного индивида.

Для изучения зависимости удельного веса седых, пигментированных, тонких и толстых волос нами исследованы их масса, толщина и диаметр. С этой целью у 7-ми лиц были взяты 10 седых и 10 пигментированных волос, а у 10 лиц по 10 тонких и толстых волос.

Полученные результаты подвергались статистической обработке в программе Microsoft Windows Statsoft v.5.0.

Анализ полученных данных показал, что распределение значений удельного веса седых и пигментированных волос, согласно закону распределения Лапласа-Шарлье, близко к нормальному. Установленные значения коэффициента неровности и вариации величин удельного веса исследованных волос у обеих групп колебались в пределах 5-9%. Доверительные интервалы при уровне значимости  $\alpha=0,001$  отличаются не более чем на 14%.

Результаты исследований показали, что различия в толщине волос не оказывают статистически достоверного

влияния на их удельный вес, однако различия между индивидами имеют практически существенное влияние.

Установление удельного веса волос имеет огромное значение, так как является дополнительным крите-

рием в распознавании конкретной личности. С этой точки зрения наши данные могут быть использованы в практике судебной экспертизы, тем более, что другие существующие методы идентификации личности менее информативны.

---

## EFFECTS OF TRIHEXYPHENYDIL, THE STRUCTURAL ANALOG OF PHENCYCLIDINE, ON NEOCORTICAL AND HIPPOCAMPAL ELECTRICAL ACTIVITY IN SLEEP-WAKING CYCLE

Nachkebia N., Mchedlidze O., Chkhartishvili E., Dzadzamia Sh., Oniani T.

*I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia*

Phencyclidine and its analogs belong to the category of drugs which were originally used for the purpose of anesthesia. Illegal use of phencyclidine dates to the 1960s, when this drug first in San Francisco and then in other towns of the USA acquired wide use as "street dope". Owing to its undesirable side-effects phencyclidine was prohibited to be used in medical practice, in particular, a long-term use of this drug was attended by hallucinogenic and neurotoxic effects, delirium and mental disorders [4,6,8,9,19,21].

Trihexyphenydil is an analog of phencyclidine, though because of its cholinergic action it is attributed to the neuroleptic drugs too. It was shown in the 1980s that the action of phencyclidine and its analogs, including Trihexyphenydil, is mediated by NMDA receptors phencyclidine site [2,10,17,18]. Trihexyphenydil is an uncompetitive antagonist of the NMDA receptor [16]. Close structural and functional interrelation has been established between the NMDA receptors' specific binding and phencyclidine sites [4,11,15,22] with the modulating effect of blocking of the later on the normal functioning of these receptors.

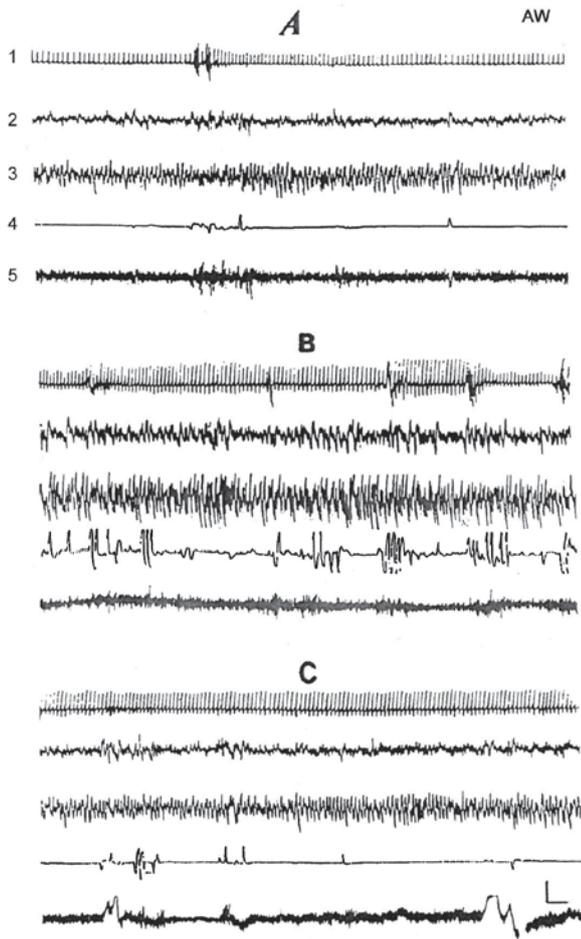
We were intrigued to study the effects of phencyclidine analog drug – Trihexyphenydil – on neocortical and hippocampal electrical activity against a background of different behavioral states of SWC considering that actually there is very little evidence available for the effects of drugs binding to the NMDA receptors' phencyclidine sites on SWC. Observations on humans have revealed that long-term use of these drugs (along with toxicomania) causes insomnia [2,4] or acute enhancement of sleep demand though despite of this to fall asleep becomes impossible [4,5]. It is necessary to mention here that the observations by these authors were made following prolonged use of excessive doses of phencyclidine analog drugs and initial and subsequent effects of their therapeutic doses on SWC have not been studied. We believe that it is necessary for

determining of the role of excitatory amino acids in SWC, which can be ascertained by modulation of the NMDA receptors' function.

**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  $\mu$ m in diameter), according to the coordinates of Jasper and Ajmone-Marsan atlas [10] were implanted in dorsal hippocampus bilaterally, visual and sensorimotor 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. Trihexyphenydil (0.5 mg/kg – 1 mg/kg) was administered intraperitoneally. Three baseline EEG recording of SWC was made on each animal and thereafter was administered Trihexyphenydil. Continuous EEG recording, lasting 12 hour, was made: immediately after injection; 24; 48; 72 and 96 hour later on. Statistical processing was made by Student's t-test.

**Results and their discussion.** Baseline EEG recording during active waking illustrate that electrical activity of visual cortex is wholly desynchronized, whereas in the hippocampus there is a well-pronounced synchronization in the range of theta rhythm. Sporadic eye movements and vigorous tone of cervical muscles are evidenced (Fig. 1a). It appeared that intraperitoneal administration of Trihexyphenydil dramatically alters EEG pattern of SWC phases. These changes are in evidence already in active waking. In the face of desynchronization there appear sharp and rather frequent ponto-geniculo-occipital (PGO) waves in visual cortex (Fig. 1b, 2b). This is very important change since the PGO waves normally characterize only paradoxical sleep (PS).



*A – baseline evidence, B – 90 min after Trihexyphenydil administration, C – 96 hr after Trihexyphenydil administration.*

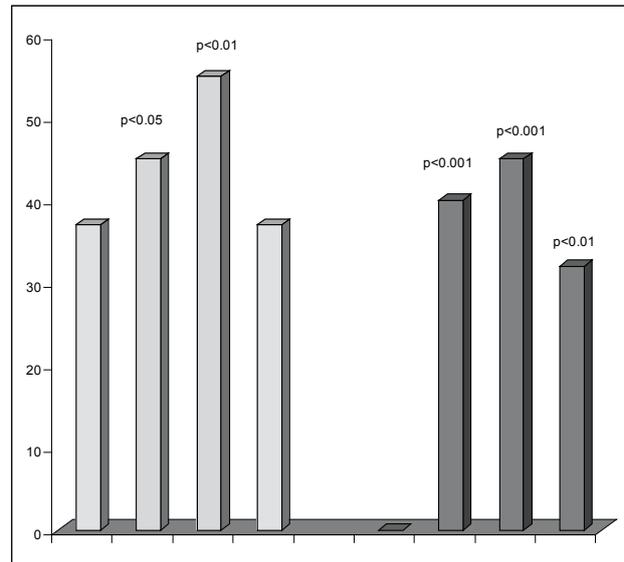
*Leads: 1 – heart rate, 2 – electrical activity of visual cortex, 3 – electrical activity of dorsal hippocampus, 4 – eye movements, 5 – activity of neck muscles. Calibration - 100 mkv, time - 1 sec.*

*Fig.1. Effects of Trihexyphenydil on EEG and vegetative patterns during active waking (AW)*

Electrohippocampogram also showed drastic changes by the action of Trihexyphenydil. In particular during active waking theta rhythm becomes substantially suppressed and is replaced by high-amplitude slow waves (Fig. 1b). During active waking eye movements assume rapid character and their mean frequency increases 2-fold compared to baseline (Fig.2a). Under the action of Trihexyphenydil cervical muscle tone is not significantly changed during active waking. Transition from active waking to the passive one produce enhancement of synchronization degree of electrical activity in visual cortex and hippocampus and whole disappearance of PGO waves and substantial decrease of eye movement frequency takes place.

Thus it can be said that in the face of Trihexyphenydil action during active waking, as judged by electrical activity

of the visual cortex and frequency of rapid eye movements, develops electrographic patterns characterizing PS and in parallel with this, according to character of electrohippocampogram, light slow wave sleep characteristic EEG pattern is in evidence i.e. there occurs acute dissociation between neocortical and hippocampal EEG patterns during active waking. About 4-day long recovery period is required for these changes to be regulated.



*First columns – baseline evidence, second columns – effects of Trihexyphenydil with 0.5 mg/kg, third columns – effects of Trihexyphenydil with 1 mg/kg, fourth columns – data after 24 hour from Trihexyphenydil administration. On the ordinate – rapid eye movement's and PGO rate.*

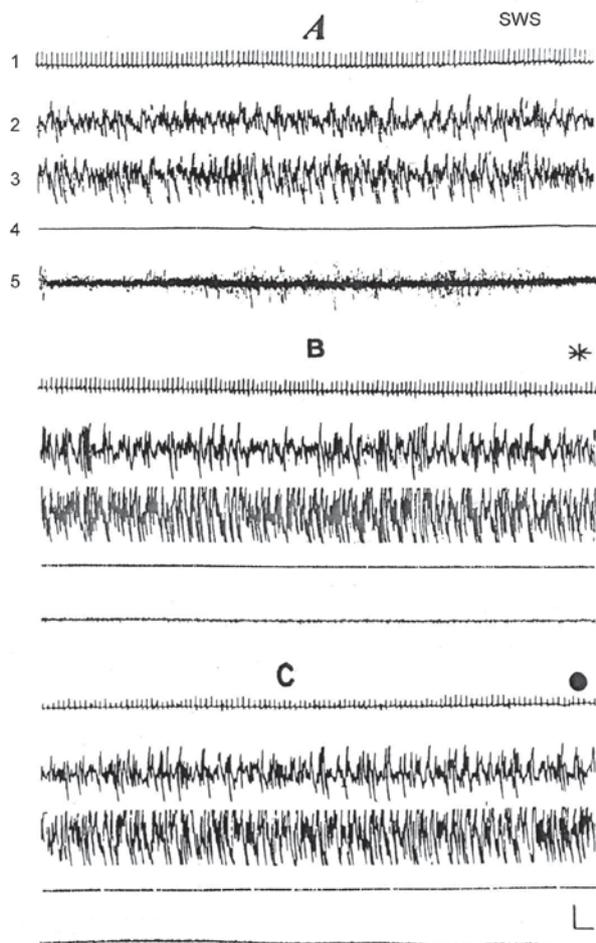
*Fig.2 Effects of Trihexyphenydil on the rapid eye movement (A) and PGO (B) rates during active waking*

It is also noteworthy that eye movements and PGO waves occurs against a background of neocortical desynchronization only. As soon as animal passes into passive waking the degree of synchronization of neocortical and hippocampal electrical activity increases and frequency of eye movements and PGO waves sharply falls to a zero level.

Approximately during 5 h after Trihexyphenydil administration animals were permanently in a high or low sphinx posture and all this time eye movements and PGO waves were correlated with open-eye sphinx posture. This fact has theoretical importance for hallucinogenic characterization of this drug.

The drug used by us appeared to alter EEG pattern of slow-wave sleep as well. During recording of SWC baseline structure cats appeared to differ from each other in slow-wave sleep EEG pattern. In particular some of them naturally showed dominance of relatively low-amplitude delta waves (Fig.3a) while others showed maximally high amplitude slow waves in this phase of sleep. Under the

action of Trihexyphenidil occurred significant enhancement of delta wave amplitude. This effect was particularly well expressed in the cats which naturally had dominance of relatively low-amplitude waves during slow-wave sleep (Fig.3b). Synchronizing action of Trihexyphenidil appeared to be especially strong in relation to archipaleocortex, compared to neocortex (Fig.3b,4), i.e. certain level of dissociation between the neo- and archipaleocortical structures manifested itself during slow-wave sleep too.

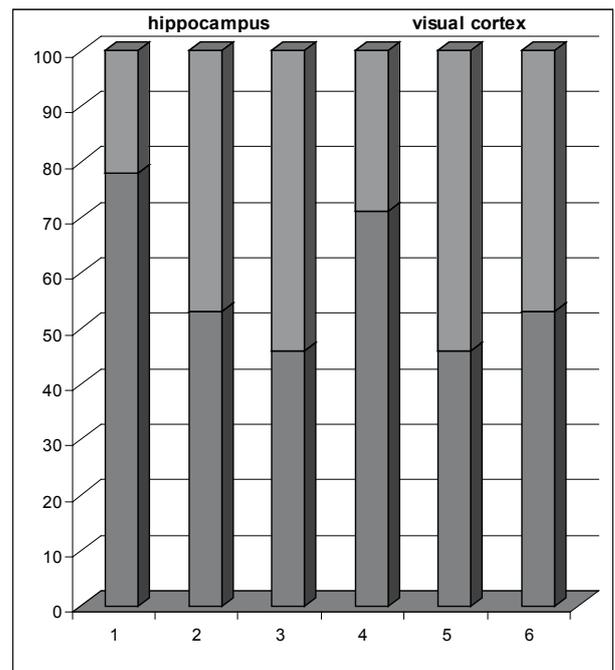


A – baseline evidence, B – 1 hr after Trihexyphenidil administration in sphinx posture, C – 6 hr after Trihexyphenidil administration in curled up posture.  
Leads: 1 – heart rate, 2 – electrical activity of visual cortex, 3 – electrical activity of dorsal hippocampus, 4 – eye movements, 5 – activity of neck muscles. Designation: snowflake – sphinx posture, dark cycle – curled up posture  
Calibration - 100 mkv, time - 1 sec.

Fig.3 Effects of Trihexyphenidil on EEG and vegetative patterns during slow wave sleep (SWS) in cats with naturally relatively low amplitude of slow waves

Frequency analysis of delta rhythm range (0.5-4 c/sec) has shown that in both cases mentioned above there is a decrease in specific share of delta rhythm (2-3 c/sec) both

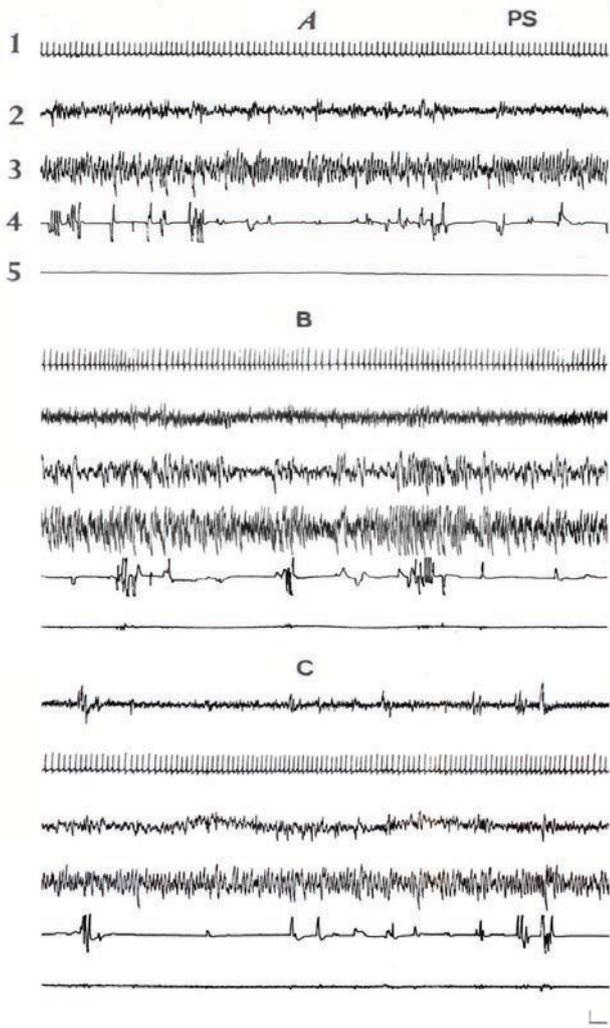
in hippocampus and neocortical visual and sensorimotor areas, while specific share of subdelta rhythm (0.5-1.5 c/sec) considerably increases (Fig.4). This effect appeared to be especially pronounced in those cats which naturally had relatively low amplitude slow-wave sleep (Fig.3). Restoration of baseline ratio required on average 4-day period in this case too. Thus, according to EEG indices, it was clear that after Trihexyphenidil single administration there was a tangible improvement of slow-wave sleep degree which was evident by EEG however correlation between behavioral and EEG indices of this behavioral state was disturbed.



1 – baseline evidence, 2 – 6 hr after Trihexyphenidil administration, 3 – 24 hr later.  
Dark part of each column – percentage share of delta waves, hatched part of each column – percentage share of subdelta waves. On the ordinate – rhythm percentage.

Fig.4. Effects of Trihexyphenidil on the interrelation of delta and subdelta waves in neocortex and hippocampus during SWS in cats with naturally relatively low amplitude of slow waves

At the face of action of NMDA receptors' phencyclidine sites blocker EEG pattern of transitional stage from slow wave sleep to PS altered as well, namely theta rhythm being considerably suppressed there, due to the impact of Trihexyphenidil on the brain cholinergic system. This was clearly seen already during active waking (Fig.1b), while in transitional stage of PS, in contrast to baseline, theta rhythm did not initiate in hippocampus altogether. EEG changes during PS itself were expressed mainly in suppression of theta rhythm dominance in hippocampus and in the development of high-amplitude delta waves instead of it (Fig.5b).



*A – baseline evidence, B – 6 hr after Trihexyphenydil administration, C – 96 hr after Trihexyphenydil administration.*

*Leads: 1 – heart rate, 2 – electrical activity of visual cortex, 3 – electrical activity of dorsal hippocampus, 4 – eye movements, 5 – activity of neck muscles.*

*Calibration - 100 mkv, time - 1 sec.*

*Fig.5. Effects of Trihexyphenydil on EEG and vegetative patterns during PS*

Trihexyphenydil induced sharp increase of amplitude and frequency of PGO waves in PS and this effect was clear-cut even 48 h after drug administration. Frequency of rapid eye movements in PS also altered, namely, amount of single rapid eye movements decreased, while that of group movements increased. Recovery of PS normal EEG pattern took on average 4-day period.

Studies of many years' standing on SWC baseline structure have shown that normally at the very offset of PS its specific EEG and vegetative components cease simultaneously what is attended by immediate recovery of cervical muscle tone.

Trihexyphenydil considerably altered also the dynamics of EEG patterns during PS offset. In particular, disappearance of PS EEG patterns was not accompanied by cessation of cervical muscle atones. PS gradually passed into slow-wave sleep, though atone did not replaced by cervical muscle tone in about 2 min. This state was replaced by arousal with recovery of cervical muscle tone. The fact is remarkable that PS first passed to slow-wave sleep though muscle atone is keep on and then with appearance of cervical muscle tone to the state of waking. However in normal conditions PS ends with immediate restoration of muscle tone with fragment of waking or short awakening.

At the beginning of discussion it should be stated, that effect of phencyclidine analogs on SWC appears to be the poorly understood issue in the SWC neurobiology. Abuse of phencyclidine analogs in humans leads to insomnia in one case [22] and to enhanced demand of sleep but inability of falling asleep in others [4,5,15]. Trihexyphenydil intoxication is characterized by four phases. In the 4<sup>th</sup> phase of intoxication body gets full of heaviness, appears feeling of fatigue up to full morbidity, appears a great wish to fall asleep, but most of humans fail to do this [7]. Dependence and abstinence syndrome induced by Ketamine is characterized by sleeplessness [13, 15, 29]. The question arises naturally whether the primary cause of sleep disorders is the action of phencyclidine analogs on the NMDA glutamate receptors' phencyclidine site and whether this site is implicated in SWC regulating mechanisms. Let us try to consider in this aspect the effects obtained in our experiments with the action of Trihexyphenydil.

During 5 h after trihexyphenydil administration animals were all the time in a high or low sphinx posture and throughout this period eye movements and PGO waves were correlated with an open-eye sphinx posture. As soon as animal closed its eyes synchronization degree increased and both patterns were entirely suppressed. So in our experiments under Trihexyphenydil action occurred dissociated triggering of PS. Acute dissociation between behavioral, electrographic and vegetative components of PS takes place. Namely on the face of active waking, as judged by electrical activity of visual cortex and frequency of rapid eye movements, some EEG patterns characteristic for PS was recordable.

We believe that this is a rather serious fact and it has great implications for Trihexyphenydil to be specified as a hallucinogenic drug. Studies of many years' standing on SWC phases EEG parameters have long ago shown that PGO waves represent one of EEG components of PS and are generated in pons, lateral geniculate body and visual cortex in transitional phase of PS or in PS emotional stage only [1,3,12]. In normal conditions, PGO waves never develop during waking. Generation of PGO waves in waking, in parallel with frequent eye movements, which takes place

under Trihexyphenidyl action, enable us to conclude that this drug, like phencyclidine other analogs, indeed possesses properties of hallucinogenic drugs. This fact is of great importance for characterizing the mechanism of Trihexyphenidyl hallucinogenic activity. On the one hand because this change is already in evidence at threshold dose and therefore is the primary result of its action and on the other hand because Trihexyphenidyl is a widely usable drug and the probability that its use in people will cause PS disorders, alike as in animals, is extremely high. And besides, the patients under hallucinogenic action should be under permanent observation, because being in acute state of anxiety, excitability, and insomnia not to injure themselves, or the people in vicinity.

Thus in our experiments it was shown firstly that the mechanism of hallucinogenic action of Trihexyphenidyl, the analog of phencyclidine, is closely related to the disturbance of PS integrity, which in norm is a highly coordinated behavioral state. Blocking of NMDA receptors phencyclidines site and therefore functional modulation of these receptors produce the splitting of PS patterns and their intrusion in waking state. Such an effect never takes place in normal conditions since the waking system has the powerful inhibitory influence on the system triggering PS and the later state develops only in the case when waking system appears in strong inhibition state leading itself to the disinhibition of PS triggering mechanisms.

It is significant to point out that development of PGO waves at the face of waking, under Trihexyphenidyl action, is a direct indication that the normal functioning of the NMDA glutamate receptors' phencyclidine site is the mechanism which on the one hand, inhibits appearance of these waves during waking and, on the other hand, prevents development of hallucinations. This seems to be a rather important conclusion for the functional identification of this site. Therefore it is possible to conclude that among exciting amino acid receptors only NMDA glutamate receptors, possessing phencyclidine site, have a protecting effect on structural and functional integrity of PS.

## REFERENCES

1. ე. ჩხარტიშვილი, ნ. ნაჭყეზია, ნ. იონიანი, ა. ნაჭყეზია. თავის ტვინის მუსკარინული ქოლინურული სისტემის რევერსირებადი ქიმიური გამოთიშვის გავლენა ძილვითილის ციკლზე. საქართველოს მეცნ. აკად. აცნე. ბიოლოგიის სერია 2006; 2 (3): 667-675.
2. Бабаян Э.А., Гонопольский М.Х. Наркология. М.: 1987; 336.
3. Дунаевский В.В., Стяжкин В.Д. Наркомания и токсикомания. Ленинград: 1991; 208.
4. Машковский М.Д. Вещества для лечения паркинсонизма. 1998; 13 (1): 121-132.
5. Начкебия Н.Г., Мгалоблишвили-Немсадзе М.М., Ониани Н.Т., Чиджавадзе Э.О., Майсурадзе Л.М., Начкебия А.Я., Чхарტიшвили Э.В., Бабилодзе М.Р., Ониани Т.Н. Влияние повышения уровня моноаминергических нейромодуляторов на цикл бодрствование-сон кошек и коррекция нежелательных изменений повышением уровня циркулирующей глюкозы. Известия АН Грузии, сер. биол. А. 2006; 32 (3): 565-575.
6. Ониани Т.Н. Интегративная функция лимбической системы. Тб.: Мецниереба 1980; 302.
7. Эмухвари Н.М., Рухадзе И.Р., Мгалоблишвили М.М., Чиджавадзе Э.О., Бабилодзе М.Р., Майсурадзе Л.М., Лордкипанидзе Н.Д., Елиозишвили М.Д., Дабрундашвили Н.Г., Гогичадзе М.В., Башишвили Т.Г. Роль опиоидной системы в регуляции цикла бодрствование-сон. журнал высшей нервной деятельности. 2005; 55 (1): 90-99.
8. Abraham H.D., McCann U.D., Ricaurte G.A. Psychodelic Drugs. The Fifth Generation of Progress. Edited by Davis K.L. et al. 2002; 1545-1556.
9. Akhvediani G.R., Oniani T.N., Chikvaidze V.N. The effect of some monoamine oxidase inhibitors on the sleep-wakefulness cycle of the cat. Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle. Edited by Oniani T., Tbilisi: Metsniereba; 1988: 423-432.
10. Anastasio N.C., Johnson K. M. Atypical anti-schizophrenic drugs prevent changes in cortical n-methyl-d-aspartate receptors and behaviour following sub-chronic phencyclidine administration in developing rat pups. Pharmacology, Biochemistry and Behaviour 2008; 90 (4): 569-577.
11. Anis N.A., Berry S.C., Burton N.R., Lodge D. The dissociative anaesthetics ketamine and phencyclidine selectively reduce excitation of central mammalian neurones by n-methyl-aspartate. Br. J. Pharmacol. 1983; 79 (2): 565-575.
12. Aserinsky, E., Kleitman, N. Regularly Occuring Periods of Eye Mobility and Concomitant Phenomena During Sleep. Science 1953; 118 (3062): 273-274.
13. Aston-Jones G., Bloom F. E. Activity of Norepinefrine-Containing Locus Coeruleus Neurons in Behaving Rats Anticipates Fluctuations in the Sleep-Waking Cycle. J. Neurosci. 1981; 13: 876-886.
14. Azuma S., Kodama T., Honda K., Inoué S. State-Dependence changes of extracellular glutamate in the medial preoptic area in freely behaving rats. Neurosci. Lett. 1996; 214: 179-182.
15. Balster R.L. The behavioral pharmacology of phencyclidine. In: Psychopharmacology: the third generation of progress. Edited by Meltzer H.Y. New York: Raven Press, 1987; 169: 1573-1579.
16. Borison R.L., Evans D.R. et al. Anticholinergics. In: Drugs of Abuse. Edited by Giannini A.J., Slaby A.E. 1989; 3: 43-58.
17. Bubeníková-Valešová V., Horáček J., Vrajová M., Höschl C. Models of Schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2008; 32 (5): 1014-1023.
18. Bureš J., Burešova O. Cortical Spreading Depression As a Memory Disturbing Factor. J. Comp. Physiol. Psychol. 1963; 56: 268-272.

19. Bureš J., Burešova O., Huston J. P. Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam – New York: 1983; 399.
20. Capaldi E.J., Capaldi E.D. Aversive Learning Situations: Apparatus and Procedures. In: Methods in Psychobiology. Edited by Myer R.D. Academic Press, New York: 1972; 2: 59-81.
21. Carlsson M., Svensson A. Interfering with glutamatergic neurotransmission by means of NMDA antagonist administration discloses the locomotor stimulatory potential of other Transmitter systems. Pharmacology, biochemistry and behaviour 1990; 36 (1): 45-50.
22. Carroll M. E., Meisch R. A. In: Advances in Behavioral Pharmacology. Edited by Tompson T., Dews P.B. and Barrett J.E. Academic Press, New York: 1984; 4: 47-88.

## SUMMARY

### EFFECTS OF TRIHEXYPHENYDIL, THE STRUCTURAL ANALOG OF PHENCYCLIDINE, ON NEOCORTICAL AND HIPPOCAMPAL ELECTRICAL ACTIVITY IN SLEEP-WAKING CYCLE

Nachkebia N., Mchedlidze O., Chkhartishvili E., Dzadzamia Sh., Oniani T.

*I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia*

Finding about structural and functional relation between NMDA receptors specific binding and phencyclidine sites was very important for a possible modulation of NMDA receptors' function. We have therefore got interested what would happen with EEG and vegetative patterns of PS in the case when NMDA receptors function is modulated by blocking of phencyclidines' site. Consequently, we studied the effects of Trihexypenydil, the structural analog of phencyclidine, on neocortical and hippocampal electrical activity in SWC.

On cats (n=5) metallic electrodes were implanted under Nembutal anesthesia. EEG registration lasting 12 hr daily started after animals' recovery. Trihexypenydil was administered intraperitoneally (0.5 mg/kg – 1 mg/kg). Statistical processing was made by Students' t-test.

Trihexypenydil resulted in dissociated triggering of PS. Rapid eye movements and PGO waves appeared on the face of active waking state. Therefore on the background of behavioral active waking according to electrical activity of the visual cortex and rapid eye movements, electrographic patterns of paradoxical sleep were recorded. Thus in our experiments it was shown firstly that the mechanism of hallucinogenic action of Trihexypenydil is closely related to the disturbance of paradoxical sleep integrity. Blocking of NMDA receptors phencyclidines site and therefore functional modulation of these receptors produce the splitting

of PS patterns and their intrusion in waking state. Such an effect never takes place in normal conditions since the waking system has the powerful inhibitory influence on the PS triggering system. Suggestion is made that NMDA glutamate receptors must be involved in mechanisms providing structural and functional integrity of PS and that fulfillment of such function is possible in the case when the NMDA receptors phencyclidine site isn't in blocked state.

Normal functioning of NMDA receptors phencyclidine site represents the mechanism which inhibits and/or hampers appearance of hallucination. NMDA glutamate receptors, possessing phencyclidine site, are implicated in the mechanisms providing structural and functional integrity of PS.

**Key words:** NMDA receptor, phencyclidine site, trihexypenydil, paradoxical sleep.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТЫ ТРИГЕКСИФЕНИДИЛА, СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА ФЕНЦИКЛИДИНА, НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НОВОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА В ЦИКЛЕ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН

Начкебия Н.Г., Мчелидзе О.М., Чхартишвили Э.В., Дзадзамия Ш.Ш., Ониани Т.Н.

*Институт физиологии им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия*

Данные о структурной и функциональной взаимосвязи между сайтами специфического связывания и фенциклидина NMDA рецепторов оказались существенными для возможности модуляции их функций. Интерес представляет, что произойдет с ЭЭГ и вегетативными параметрами парадоксального сна (ПС) в случае модуляции функций NMDA рецепторов блокированием сайта фенциклидина. Целью исследования явилось выяснить эффекты блокирования сайта фенциклидина с помощью тригексифенидила на электрическую активность новой коры и гиппокампа в цикле бодрствование-сон (ЦБС).

Кошкам (n=5) вживлялись металлические электроды под нембуталовой анестезией. ЭЭГ регистрация ЦБС длилась 12 часов как при фоновой записи, так и в эксперименте. Тригексифенидил (0.5 мг/кг, 1 мг/кг) вводили интраперитонеально. Результаты обрабатывались по t критерию Стьюдента.

Тригексифенидил вызывал диссоциированный запуск паттернов ПС. В частности, быстрые движения глаз и понто-геникуло-окципитальные волны появлялись на фоне активного бодрствования. Следовательно,

на фоне поведенческого активного бодрствования регистрировались ЭЭГ паттерны ПС. Итак, в наших экспериментах впервые показано, что механизм галлюциногенного действия тригексифенидила тесно связан с нарушением структурной целостности ПС. Блокирование сайта фенциклидина NMDA рецепторов и, следовательно, их функциональная модуляция вызывала расщепление паттернов ПС и их вторжение в состояние бодрствования, что в нормальных условиях исключено. Предполагается, что NMDA глутаматные рецепторы должны быть включены в механизмы, обеспечивающие структурную и функциональную целостность ПС и

выполнение этой функции возможно в случаях, когда сайт фенциклидина NMDA рецепторов не находится в заблокированном состоянии.

Результаты исследования позволяют заключить, что нормальное функционирование сайта фенциклидина NMDA глутаматных рецепторов является механизмом, который тормозит или препятствует развитию галлюцинаций. NMDA глутаматные рецепторы, имеющие сайт фенциклидина, являются частью механизма, обеспечивающего структурную и функциональную целостность ПС.

---

## THE AGE RELATED CHANGES OF NITRIC OXIDE AND APOPTOSIS IN EXPERIMENT

Tevzadze N., Gujabidze N., Giorgadze S., Rukhadze R.

*Department of Histology, Cytology and Embryology, Tbilisi State Medical University*

The process of aging and senescence, associated with a decline in several organ functions, ultimately takes away independence and reduces quality of life. [1]. Programmed cell death or apoptosis is highly involved throughout the aging process, from early developmental changes to senescent declines in function [7]. It is now widely accepted that the age-related downregulation of apoptosis does occur in both, the mitotic and postmitotic organs, such as liver and heart [3].

Apoptosis, and the elimination of apoptotic cells are crucial factors in the maintenance of liver health. It allows hepatocytes to die without provoking a potentially harmful inflammatory response. Liver disease is often associated with enhanced hepatocyte apoptosis [6].

The age-associated decline in cardiac function is also concerned with apoptosis. During aging, the human heart loses a significant number of myocytes. In fact, the initial ventricular myocyte population may decline by 30% as the heart ages [7].

Multiple pathways exist for inducing apoptosis. In recent years, several studies have established that nitric oxide (NO) and its reaction products can either promote or prevent apoptosis in a multitude of settings. The ubiquitous distribution of the NO synthases and the remarkable diffusibility and diverse chemical reactivity of NO in biological systems make this molecule unique among the regulators of apoptosis [9].

The aim of present study was to reveal a possible correlation between the production of nitric oxide (NO) and apoptosis in white mice during aging.

**Materials and methods.** Animals. 36 white mice were used. According to the age the animals were distributed in three groups: I group – juveniles (12 mice, 2-months old, 18,0±2,0 g body weight), II group – adults (12 mice, 10-months old, 25,0±2,0 g body weight), III group – senescents (12 mice, 18-months old, 30,0±2,0 g body weight). The animals were maintained at 18-22°C temperature and light-controlled environment with a 12:12-h light-dark cycle and provided with food and water ad libitum.

The animals were anesthetized with ether narcosis and were sacrificed by the method of decapitation. Heart and liver were removed.

Samples were homogenized with a glass-Teflon Potter homogenizer in the 2,2 M sucrose solution prepared on the phosphate buffer (pH 7,4). Nuclei were collected by centrifugating the homogenate at 18000 x g for 45 min. Received pure of nucleis was suspended in 3 ml TMS solution and centrifugated at 3000 x g during 10 min. 70% ethanol was added to the pellet and samples were incubated during 24-h at 40°C. Then 20 µl of RNase (10 µg/ml) was added and samples were incubated during 30 min at 37°C. After 1 ml of EB staining solution was added, samples were incubated during 30 min at 37°C. Number of apoptotic

nuclei were counted by a Becton Dickinson (Mountain View, CA) FACScan flow cytometer.

Measurement of NO Concentration. Concentration of NO in samples was measured, with the use of the diethyldithiocarbamate-Na (C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NS<sub>2</sub>Na). ESR spectra of the samples were recorded at liquid nitrogen temperature using an ESR spectrometer RE 1307 (Chernogolovka, Russia).

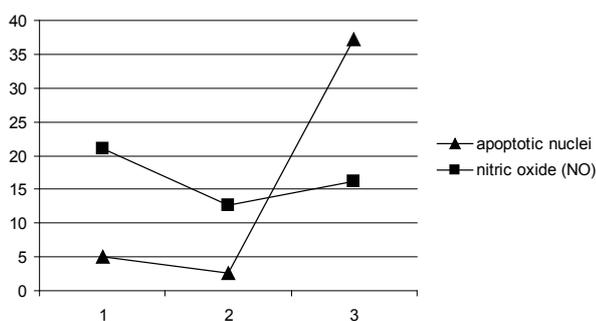
Statistical analyses were performed using Student t test for independent samples. Probability (P) values of < 0,05 were considered to be significant. All data are expressed as mean (standard deviation). Obtained data are presented in the table 1.

**Results and discussion.** Obtained data indicate, that the amount of the apoptotic hepatocytes decreases in adult mice and afterword significantly increases in senescent mice.

Table 1. The age related changes of NO and apoptotic nuclei in heart and liver of white mice

Parameters		Apoptosis	Nitric oxide (NO)
I group	HEART	8,27±0,9%	31,67 ±1,53 mm/mg
	LIVER	5,05±0,72%	21±1,73 mm/mg
II group	HEART	12,19±2,5%	31±1,41 mm/mg
	LIVER	2,63±0,65%	12,67±2,08 mm/mg
III group	HEART	13,12±1,26%	20,33±2,08 mm/mg
	LIVER	37,3±11,7%	16,1±0,85 mm/mg

Measurement of NO content in liver show the similar pattern of changes. The amount of NO decreases in the liver of adult mice and increases in senescent mice (Fig. 1.).



1. I group – juvenile mice; 2. II group - adult mice; 3. III group – senescent mice

Fig. 1. Correlation between the content of NO and number of apoptotic hepatocytes during aging

In the case of cardiomyocytes the activity of apoptosis continuously increases with aging. The highest index is characteristic for senescent mice.

The amount of NO is highest in juvenile mice and decreases in senescent (Fig. 2.).

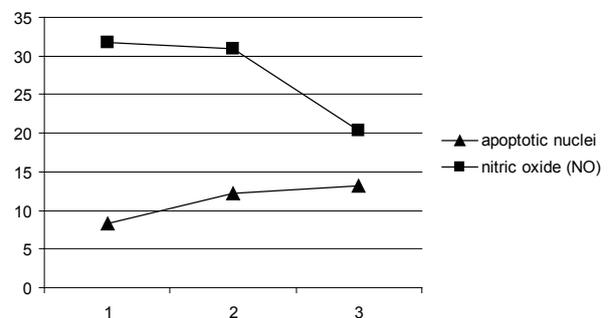


Fig. 2. Correlation between the content of NO and number of apoptotic cardiomyocytes during aging  
1. I group – juvenile mice; 2. II group - adult mice; 3. III group – senescent mice

Razavi et al. [8] have shown, that NO is an important regulator of apoptosis within the mammalian system, capable of both inducing and preventing apoptosis, depending upon the level of NO production and environmental milieu. This bifunctional capacity of NO is well illustrated in the heart. It appears that high levels of NO produced by inducible nitric oxide synthase (iNOS) promote apoptosis, while basal levels of NO production from endothelial nitric oxide synthase (eNOS) protect cardiomyocytes from apoptosis. Also NO is believed to act as an anti-apoptotic agent by inhibiting caspase activity in cardiomyocytes [5,8].

Nitric oxide (NO) is a potent inhibitor of apoptosis in many other cell types, including hepatocytes [4]. Young-Myeong et al. [9] have indicated, that NO prevents apoptosis in hepatocytes by either direct or indirect inhibition of caspase-3-like activity through protein S-nitrosylation. On the other hand in hepatocytes NO can also prevent the increase caspase activity by a c-GMP-dependent mechanism that does not involve S-nitrosylation.

According to our data the age-related activity of NO might be different in different organs. In liver NO production is significantly enhanced in juvenile and aged mice, whereas in the heart this parameter significantly decreases during aging.

Our experimental data revealed the strict correlation in age-related changes of apoptotic activity and NO production in both liver and myocardium. In the liver the age-related decrease and further increase of NO production correlates with similar changes in apoptotic activity of hepatocytes. Whereas in the myocardium the age-related decrease of NO production results in increase of apoptotic activity.

Thus, we can consider, that the level of nitric oxide (NO) has different influence on the apoptotic process in different organs during aging. The high levels of NO might have a proapoptotic effect in liver and antiapoptotic - in myocardium.

**Acknowledgements.** We gratefully acknowledge the kind help of Professor D. Dzidziguri and her staff, Tbilisi State University, Department of Histology, Cytology and biology of development and Professor T. Sanikidze for helpful discussions, Tbilisi State Medical University.

## REFERENCES

1. Arnel M. Joaquin, MD, and Sastry Gollapudi, PhD. Functional Decline in Aging and Journal of the American Geriatrics Society 2001; 49(9): 1234
2. Gerrit D., Dispersyn and Marcel Borgers. Apoptosis in the Heart: About Programmed Cell Death and Survival. News Physiol Sci. 2001; 16(1): 41-47.
3. Gill C., Mestril R., Samali A., Losing heart: the role of apoptosis in heart disease-a novel therapeutic target? The FASEB Journal 2002;1 6:135-146.
4. Jianrong Li, Christopher A. Bombeck, Sufang Yang, Young-Myeong Kim, Timothy R. Billiar. Nitric Oxide Suppresses Apoptosis via Interrupting Caspase Activation and Mitochondrial Dysfunction in Cultured Hepatocytes. J Biol Chem, 2002; 280(49): 31418-31423.
5. Maejima Y, Adachi S, Morikawa K, Ito H, Isobe M. Nitric oxide inhibits myocardial apoptosis by preventing caspase-3 activity via S-nitrosylation. J Mol Cell Cardiol. 2005.
6. Neuman MG. Apoptosis in diseases of the liver. Crit Rev Clin Lab Sci. 2001; 38(2): 109-66.
7. Pollack M., Leeuwenburgh Ch. mitochondrial control of apoptosis in aging and exercise. The FASEB Journal 2004; 23:155-160.
8. Razavi H.M, Hamilton J.A, Feng Q. Modulation of apoptosis by nitric oxide: implications in myocardial ischemia and heart

failure. Pharmacol Ther. 2005 May; 106(2):147-162.

9. Young-Myeong Kim, Christopher A. Bombeck, Timothy R. Billiar. Nitric Oxide as a Bifunctional Regulator of Apoptosis. Circulation Research 1999;84:253-256.

## SUMMARY

### THE AGE RELATED CHANGES OF NITRIC OXIDE AND APOPTOSIS IN EXPERIMENT

**Tevzadze N., Gujabidze N., Giorgadze S., Rukhadze R.**

*Department of Histology, Cytology and Embryology, Tbilisi State Medical University*

The process of aging and senescence, associated with a decline in several organ functions, ultimately takes away independence and reduces quality of life. Programmed cell death or apoptosis is highly involved throughout the aging process, from early developmental changes to senescent declines in function. It is now widely accepted that the age-related downregulation of apoptosis does occur in both, the mitotic and postmitotic organs, such as liver and heart.

Several studies have established that nitric oxide (NO) and its reaction products can either promote or prevent apoptosis in a multitude of settings.

The aim of present study was to reveal a possible correlation between the production of nitric oxide (NO) and apoptosis in white mice during aging.

36 white mice were used. According to the age the animals were distributed in three groups (juveniles, adults, senescents). The animals were anesthetized with ether narcosis and were sacrificed by the method of decapitation. Heart and liver were removed. Number of apoptotic nuclei were counted by a Becton Dickinson (Mountain View, CA) FACScan flow cytometer. Concentration of NO in samples was measured, on ESR spectrometer RE 1307 (Chernogolovka, Russia). Statistical analyses was performed using Student t test for independent samples. Probability (P) values of <0,05 were considered to be significant. All data are expressed as mean (standard deviation).

According to received data the age-related activity of NO production is different in different organs. In liver NO production was significantly high in juvenile and aged mice, whereas in the heart this parameter significantly decreases during aging. The strict correlation was revealed in age-related changes of apoptotic activity and NO production in both liver and myocardium.

In the liver the age-related decrease and further increase of NO production correlates with similar changes in apoptotic activity of hepatocytes. Whereas in the myocardium the

age-related decrease of NO production results in increase of apoptotic activity.

Thus, we can consider, that the level of NO has different influence on the apoptotic process in different organs during aging. The high levels of NO might have a proapoptotic effect in liver and antiapoptotic - in myocardium.

**Key words:** cardiomyocyte, hepatocyte, nitric oxide, aging, apoptosis.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ОКСИДА АЗОТА И АПОПТОЗА В ГЕПАТОЦИТАХ И КАРДИОМИОЦИТАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Тевзадзе Н.Т., Гуджабидзе Н.Б., Гиоргадзе С.Г., Рухадзе Р.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент гистологии, цитологии и эмбриологии*

Процесс старения, как правило, коррелирует со снижением функциональной активности различных органов и организма в целом. Значительную роль в процессе старения играет апоптоз.

Одним из важнейших регуляторов апоптоза является

оксид азота (NO). NO действует как модулятор апоптоза и, в зависимости от различных факторов, индуцирует или подавляет активность апоптоза.

Целью нашего исследования явилось установить возможную взаимосвязь между количеством NO и активностью апоптоза в печени и миокарде белых мышей в процессе старения.

Эксперименты были проведены на 36-и белых мышках. В ходе эксперимента были выделены три возрастные группы (ювенальная, зрелая и старческая). Содержание NO определяли с помощью радиоспектрометра РЭ-1307. Для выявления апоптотических ядер использовали метод проточной цитометрии.

Полученные данные показали, что в зрелом возрасте как количество апоптотических ядер, так и содержание NO в ткани печени, по сравнению с ювенальным возрастом, уменьшается и резко увеличивается в старческом возрасте. В миокарде белых мышей интенсивность апоптоза кардиомиоцитов с возрастом постепенно увеличивается и максимального значения достигает в старческом возрасте, а содержание NO в миокарде белых мышей с возрастом постепенно снижается. Таким образом, исходя из полученных данных, возрастные изменения продукции NO в печени и сердце носят неоднородный характер. Следует предположить, что в печени интактных животных NO является индуктором апоптоза, а в миокарде характеризуется антиапоптотическим действием.

---

## ПЕРВЫЙ СТАЦИОНАР ЕВРОПЕЙСКОГО ТИПА В ГРУЗИИ И ЕГО ХИРУРГИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Мгалоблишвили И.Г., Шенгелия Р.М., Чхиквадзе Т.Ф., Мгалоблишвили Г.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии, кафедра истории медицины*

Анализ грузинской ретроспективной медицинской, в том числе хирургической, литературы выявил, что, несмотря на фундаментальный характер исследований [2,3,8,10], они, к сожалению, фрагментарно отображают этапы развития современной научной отечественной медицины. Отмеченное относится и к сообщениям о стационарном обеспечении и принципах лечения населения [11,12]. На стыке двух столетий появляются сообщения [6,7,9], содержащие оценку достижений различных отраслей хирургии.

Многие авторы указывают на необходимость проведения научно-практических и статистических исследований [1,4,5]. В этом направлении приобретают актуальность изучение и оценка функционирования крупных многопрофильных стационаров, берущих свое начало более чем полтора столетия тому назад. Исследование деятельности военно-медицинских учреждений диктует необходимость изучения вопроса о деятельности профессиональных грузинских военных врачей.

Медицинские учреждения европейского типа в Грузии берут начало с XIX столетия (Военный госпиталь, Михайловская, Железнодорожная больницы и др.). Тбилисский военный госпиталь (ТВГ) был основан 26 января 1808 г., являясь первым стационаром на Южном Кавказе и единственным крупным стационаром в Грузии в течение почти 60-и лет.

Первоначально госпиталь располагался в разных районах старого Тбилиси. В дальнейшем окончательно обосновался в предместье Навтлуги, и являлся довольно крупным стационаром, рассчитанным на 222 койки.

Лечебная деятельность изначально не отличалась профессиональной многосторонностью. Малоэффективность и недостаточность лечебных средств создавали серьезные проблемы. К началу деятельности госпиталя летальность составляла 1 случай на 8,5 больных.

Государственные средства, выделенные на военный контингент, были малочисленны. Рост числа раненых и больных при военных действиях ставил перед необходимостью расширения ареала общелечебной и хирургической деятельности.

ТВГ всячески способствовал развитию современной медицинской деятельности на Кавказе. Из лечебно-профилактической деятельности наиболее эффективной была борьба с холерой и оспой, что проявлялось, наряду с ранней диагностикой и стационаризацией больных, в эпидемиологической работе в масштабе всего города. Параллельно врачи составляли и издавали научно-популярные брошюры, предназначенные для гражданского городского населения.

В ТВГ, впервые на Кавказе, было осуществлено обслуживание больных в летних флигелях, однако, в дальнейшем они были переоборудованы в капитальные помещения, в которых окончательно обосновались все лечебно-диагностические единицы.

Подготовка медицинских кадров в Грузии осуществлялась военно-фельдшерской школой на 150 слушателей, учрежденной в 1836 г. при госпитале. Выпускники этой школы занимали места среднего медицинского персонала.

Одним из самых значимых этапов развития хирургии явилось внедрение наркоза в клиническую практику. В течение первого же года применения общего обезболивания, в октябре 1847 г., основоположник военной хирургии в России Н.И. Пирогов произвел в ТВГ несколько показательных операций, окончательно внедрив применение эфирного наркоза в Грузии. Тут же, следует отметить, что в апреле того же года в госпитале был проведен наркоз специальным аппаратом, привезенным из Петербурга.

В первой половине XIX века у истоков всех нововведений в госпитале стоял его руководитель, известный клиницист, чех И. Прибиль (1782-1864 гг.), который медицинское образование и степень доктора медицины получил в Европе. Создал семью с представительницей известного врачебного рода Карашвили и дальнейшую жизнь и общественную деятельность всецело посвятил Грузии, владея многими языками, оказывал постоянную помощь дипломатической службе. Внедрил ежедневные двухразовые больничные обходы с участием всех врачей госпиталя, в 1820 г. основал первый городской стационар на 20 коек. И. Прибиль – один из основателей медицинского общества на Кавказе.

В вышеуказанном периоде в ТВГ работал С. Алексимесхишвили, окончивший Петербургскую военно-медицинскую академию (ВМА). За плодотворную лечебно-профилактическую работу получил звание штабс-лекаря. Кроме медицинской деятельности, он являлся видным общественным деятелем, переводчиком западноевропейской художественной литературы на грузинский язык.

В 1870-е годы количество коек в ТВГ достигло 1500 единиц. Хирургия утвердилась в качестве специализированного отделения. Были открыты также акушерско-гинекологическое, кожно-венерическое отделения. Психиатрическое отделение оказывало помощь, в основном, гражданскому населению.

В указанном периоде хирургическое отделение возглавлял начинающий хирург Н.И. Вельяминов, в будущем – академик, начальник ВМА, основатель хирургического журнала в России. Под его руководством была выполнена докторская диссертация одного из основоположников хирургической школы в Грузии А.Г. Мачавариани.

В 1875 г. при госпитале была основана община сестер милосердия Красного Креста, которая подготовила квалифицированные кадры медицинских сестер. Педагогическую работу проводили врачи госпиталя Я.И. Малинин, А.Н. Тетрадзе, Н.М. Асписов и др.

Усовершенствованию хирургической деятельности к концу XIX столетия, наряду с соответствующим оснащением операционной и перевязочных помещений, способствовало внедренное в госпитальную практику строгое соблюдение правил антисептики и асептики.

Кроме практической деятельности усилия врачей госпиталя были направлены на организацию Тбилисского императорского кавказского медицинского общества (КМО) и создание курортно-балнеологических объектов Грузии.

Основанное в 1864 г. КМО, и его 60-летняя научно-практическая деятельность сыграли ведущую роль в медицинской жизни Грузии. Хирургическую направленность имела 1/3 всех докладов КМО. Печатались научные труды, выполненные корифеями грузинской медицины Г. Мухадзе, И. Тиканадзе, С. Вирсаладзе и др.

Врачи госпиталя большое внимание уделяли вопросам создания курортов Боржоми, Абастумани, Цхалтубо. Значительные научные исследования были проведены докторами медицины И.З. Гогадзе, Н.И. Тороповым, С.И. Вачнадзе, профессором госпиталя Х.Д. Вильмсом.

Что касается уровня лечебной работы, то ТВГ, вслед за Москвой, Петербургом и Киевом, в 1905 г. стал четвертым госпиталем высшего класса.

Весь состав ТВГ и особенно его хирургическая служба с лучшей стороны проявили себя в экстремальных условиях во время мировой войны в 1914-1918 гг. В связи со сложностями боевых повреждений, в Тбилиси направляли видных военных хирургов. В Тбилиси функционировал крупный госпиталь, в котором работали будущие профессора – Г.М. Мухадзе, А.П. Цулукидзе, М.Ф. Мгалоблишвили.

В жизни и деятельности врачей ТВГ значительным событием явилось основание Тбилисского государственного университета (ТГУ) и его лечебного факультета. ТВГ внес серьезный вклад в это отечественное дело. Бывшие заведующие отделениями А.Г. Мачавариани, И. Тиканадзе, А. Онанов были основоположниками создания кафедр ТГУ. Являясь докторами медицины, в течение длительного времени возглавляли практическую, научную и воспитательную работу. Вышеизложенные и многие другие факторы предопределили тесные научные и профессиональные связи ТВГ с Тбилисским государственным медицинским институтом (в дальнейшем – университетом – ТГМУ), Тбилисским институтом усовершенствования врачей и другими научно-исследовательскими институтами Грузии. Эту традицию продолжали многие врачи ТВГ, ставшие профессорами: Д.Г. Иоселиани, И.В. Ахметели, Г.В. Квиташвили, Г.Г. Думбадзе и др.

В 1935 г. Тбилисскому военному госпиталю был присвоен статус Закавказского окружного госпиталя, что способствовало дальнейшему повышению уровня научной и лечебно-профилактической работы.

К началу отечественной войны 1941-1945 гг. госпиталем руководил организатор высокого ранга А.Т. Хелидзе, имеющий звание бригадного врача. Руководство над хирургической и терапевтической службами было возложено на Н.И. Кукуджанова и К.М. Немсадзе.

В различные периоды войны в ТВГ поступали тяжело раненные из Ростова, Воронежа, Сталинграда и др. мест. В госпитале готовили кадры медсестер, переподготавливали врачей для эвакуогоспиталей, внедряя в их работу принципы военно-полевой медицины; функционировал центр по формированию различных военно-медицинских организаций. В эвакуогоспиталях Тбилиси работали ведущие хирурги республики И.К. Пипия, М.К. Чачава, М.Э. Комахидзе и др. Для координации работ приезжали видные военные специалисты, в т.ч. генерал-лейтенант м/с Ю.Ю. Джанелидзе – главный хирург военно-морского флота и др.

Начиная с 1960-х годов, в ТВГ проводятся интенсивные научно-исследовательские работы. Регулярно издаются сборники научных трудов, печатаются монографии; защищаются десятки кандидатских и докторских диссертаций. Во главе госпиталя в различные периоды работают Заклинд И., Старостенко С., Карагезов П., Цуцкириде Б. и др.

В 1960-70-е годы госпиталь стал крупным многопрофильным, отвечающим требованиям того времени, учреждением, имеющим хорошо оснащенные специализированные отделения и кабинеты, высококвалифицированные медицинские кадры и развитую материально-техническую базу.

В 1980-е годы лечебная работа в ТВГ осуществляется более чем 20-ью специализированными отделениями. В реконструированном хирургическом корпусе работают 7 специализированных отделений: неотложной хирургии, травматологии; 4 - терапевтических; неврологическое, психиатрическое, а также специализированные кабинеты, многопрофильная поликлиника, аптека и административно-хозяйственные подразделения.

В 1990-е годы, в период этноконфликтов, локальных войн и обострения криминогенной ситуации, коллектив ТВГ был всецело мобилизован для оказания помощи раненым. Производили воздушную и сухопутную транспортировку, оказывали первичную, специализированную хирургическую, реаниматологическую и другие виды помощи. Практическая деятельность сопровождалась научным анализом материала.

В 1993-2008 гг. было защищено 7 диссертаций. Научное руководство осуществляли профессора ТГМУ.

В заключение, следует выделить 3 основных периода практической и научной деятельности ТВГ: 1) от основания – до организации КМО (1808-1864 гг.); 2) от начала деятельности КМО – до основания ТГУ (1864-1918 гг.); 3) начиная с 1918 г. до упразднения ТВГ в 2007. Во все отмеченные периоды ТВГ выпол-

нял значительную роль в развитии теоретической и практической медицины в Грузии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ი. მგალობლიშვილი, თ. ჩხიკვაძე. საქართველოში წინასაუნივერსიტეტო პერიოდის ქირურგიული მუშაობის მოკლე ანალიზი, თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული. თბილისი: 2000; 482-485.
2. ვლ. ქვინტი, პ. გელბახიანი, ირ. ტატიშვილი. მედიცინის განვითარება საქართველოში და ქართველი ექიმები. თბილისი: "მეცნიერება"; 1971.
3. მ. შენგელია. ეტიუდები ქართული მედიცინის ისტორიიდან. თბილისი: "საბჭოთა საქართველო"; 1963.
4. რ. შენგელია, ი. მგალობლიშვილი. ქირურგიული მუშაობის ზოგიერთი მახველებელი საქართველოში XIX საუკუნის 60-70-იან წლებში. თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული. თბილისი: 1999; 382-386.
5. რ. შენგელია, ი. მგალობლიშვილი, თ. ჩხიკვაძე. საქართველოსა და ევროპის სტაციონარების ქირურგიული მუშაობის ზოგიერთი მახველებლის შედარებითი ანალიზი. თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული. თბილისი: 2001; 482-485.
6. Курчишвили И.Б. Некоторые вопросы организации хирургической помощи и развития хирургии в Грузии. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Тбилиси: 1973.
7. Мирский М.Б. Хирургия от древности до современности. Очерки истории. М.: Наука; 2000: 798.
8. Никобадзе Н.И., Татишвили Ир.Я., Курчишвили И.Б. Основные этапы развития медицины в Грузии. Тбилиси: Изд. «Мециниереба»; 1964.
9. Тбилисский Военный Госпиталь. Изд.: ЗакВО; 1941: 42.
10. Тбилисский Военный Госпиталь. Исторический очерк, посвященный 170-летию существования военного госпиталя в г. Тбилиси. Тбилиси: 1980.
11. Lock S. The early history of renal transplantation. Wellcome witnesses to twentieth century medicine. Wellcome institute for the history of medicine. London: 1994; 9.
12. Tansey E.M., Catterall P.P., Reynolds L.A., Willhoft S.V. Wellcome witnesses to twentieth century medicine. Wellcome institute for the history of medicine. London: 1997.

## SUMMARY

### THE FIRST EUROPEAN-STYLE HOSPITAL IN GEORGIA AND ITS SURGICAL ACTIVITIES

**Mgaloblishvili I., Shengelia R., Chkhikvadze T., Mgaloblishvili G.**

*Tbilisi State Medical University, Department of General Surgery and History of Medicine I*

The article reviews activities of Tbilisi Military Hospital (MTH) during the period from 1808 to 2007. The information disseminated in periodicals and other sources of information was studied. The surgical activity of the hos-

pital is the main subject for the review. The MTH played significant role in the development of social medicine study and research of relevant curative climate resources, in the establishment of Borzhomi, and other. The hospital staff was active member of Imperial Caucasian Medical Society. The high experience of the staff gained hospital the name of highest, 4-th level degree. The surgical activities promoted further development of narcosis. first surgical department in Tbilisi State University, the high level of medical services at the time of Second World War and for the peace time also. The three main periods of TMH's activities are covered in the article.

**Key words:** Tbilisi military hospital, Imperial Caucasian Medical Society, History of Medicine in the Caucasus.

## РЕЗЮМЕ

### ПЕРВЫЙ СТАЦИОНАР ЕВРОПЕЙСКОГО ТИПА В ГРУЗИИ И ЕГО ХИРУРГИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

**Мгалоблишвили И.Г., Шенгелия Р.М., Чхиквадзе Т.Ф., Мгалоблишвили Г.И.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии, кафедра истории медицины*

Целью данной статьи явился анализ хирургической деятельности в Военном госпитале г. Тбилиси (ТВГ) с 1808 по 2007 годы. Объектом исследования была информация, опубликованная в периодической печати, в трудах Императорского Кавказского медицинского общества, в мемуарной литературе, трудах в области истории медицины на Кавказе, а также в профильной хирургической литературе. Военный госпиталь в Тбилиси является первым стационаром европейского типа в Закавказье. Военный госпиталь находился на окраине Тифлиса, в местности, именуемой «Навтлуг». Врачи ТВГ вели активную лечебно-просветительную работу, способствовали организации курортов в Грузии. Вместе с медицинской общественностью создавали Кавказское медицинское общество и были его активными членами. Высокая квалификация медицинского персонала позволила ТВГ получить звание госпиталя наивысшего, IV ранга. Госпиталь расширял специализацию, вел широкую научно-исследовательскую работу, которая способствовала созданию первых кафедр хирургического профиля в Тбилиском государственном университете, высокому уровню квалификации и организованности как во время войн, так и в мирное время. В работе изложены три основных периода деятельности ТВГ.

## BOTANICAL GEOGRAPHICAL ASPECTS OF PLANTS CULTIVATED IN MEDEA'S GARDEN OF MEDICAL PLANTS IN COLCHIS

Gagnidze<sup>1</sup> R., Khelaia<sup>2</sup> N., Margalitadze<sup>1</sup> N., Batsatsashvili<sup>1</sup> K., Churadze<sup>3</sup> M.

<sup>1</sup>Tbilisi Institute of Botany; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>3</sup>Tbilisi Institute of Pharmacochimistry

Existence of Medea's garden of medical plants in Colchis thousands of years ago (XIII-XII centuries B.C.) is a rare historical phenomenon [2,25]. This question was the subject of interest of ancient Greeks, authors of Greek-Roman-Byzantine origin, and others. The garden was growing in the botanical-geographic province of Colchis, encompassing entire Colchis and Lazistan in Asia Minor along the Pontic ridge to the watershed between the rivers Meleth-Ordu [4,8,11,15-23].

The aim of preset work was investigation of dissemination and dispersion of the plants being cultivated in Medea's garden of medical plants in Colchis.

During the investigation there were used materials and cites of feature, historical and science literature.

To achieve objectives of the investigation there were adopted up to date analytical methods of textual study and floristic exploration (ecotopological, ethnobotanical, areanomical, areografic, pharmacobotanical methods).

It was presumed that Colchic plants suitable for the climate of Colchis were grown in the garden; however, according to results of botanical-geographic data analysis, plants of the garden were heterogeneous by their attitude to climate as well as florogenetic history with plants of arid and humid regions of the Mediterranean area, Near East and East Asia and Asia Minor being predominant.

Representatives of floristic centres of the Mediterranean region are considered the most important and a group of species distributed in one or a few adjacent botanical-geographic regions of the ancient Mediterranean area prevailed among them [5].

Thus, the garden was diverse and contained plant species of different geographic origin, which evidences that Medea selected medical plants of the floras of Colchis and the Mediterranean region and indicates purposiveness of her garden. The garden must have also had esthetic display.

Various corrections (often mistaken) were made to Medea's garden plant nomenclature by different authors. Nomenclature of the medical plants cultivated in Medea's garden was interpreted by K. Sprengel [26], M. Shengelia [2], and N. Khelaia [3,24] on the basis of "Orphic Argonautica" by Pseudo-Orpheus paid special attention to identification of names of these plants. The authors determined modern

nomenclature for 51 plants of Medea's garden. However, studies should be continued in this direction to find out origin and clarify questions of genesis of some plants of the garden in order to connect the plants to relevant botanical-geographic centres.

Review of linguistic studies of R. Gordeziani makes us conclude that transfer of plants of Mediterranean centres to Colchis must have been related to large-scale population migrations between Colchis (the Caucasus) and Mediterranean, especially, Aegean countries. Georgian tribes also took part in these intense migrations. The author concludes that there must have been appreciable contacts between Georgian tribes and Proto-Greek population. He illustrates his survey by lexicographic material including Georgian components applied in Aegean vocabulary, for instance, tamariks (*Tamarix*) fruit, juniper (*Juniperus*) cone, hypericum (*Hypericum*) plant, mallow (*Malva*) vine ["venakhi" – vineyard], wingnut (*Pterocarya*), etc. Juniper, pine and mallow were planted in Medea's Garden. He provides historical-archaeological material as evidence for migration of Georgian tribes Aegeida in the III-II millennium B.C. [1]. This is the period (beginning of the II millennium B.C.) when Medea lived [2].

The conclusion about intense migration of peoples on the Mediterranean area that started in the late Stone Age is noticeable and interesting. This presumable migration must have been a basis for a continuous process of language and culture exchange and formation of new ones [1]. The conclusion is also very important in botanical-geographic aspect. In paleobotanical chronology the late Stone Age corresponds to the Atlantic period of the Holocene (ca. 8000 years ago), a period of warm and humid climate [6,7,9,10,22].

R. Gordeziani produces another important proof based on ancient Greek sources for close relations between the Caucasus and Aegeida in the Mediterranean region in the II millennium B.C., in particular, in the XIII-XII centuries B.C., when Medea lived and created her garden of medical plants. According to the conclusion drawn by R. Gordeziani, the population migration took place in three directions: 1. from the south-eastern part of Asia Minor; 2. from Colchis to Aegeida (migration of the Georgian tribes at the boundary between the III and II millennia B.C.); 3. from Aegeida to the Caucasus (migration of the Proto-Greek population in the II millennium B.C.) [1].

These migrations led to exchange of autochthonous plants between the Caucasus and Mediterranean region. This assumption is based on botanical-geographic analysis of plants of Medea's garden. In particular, the following medicinal species are concentrated in countries of the Mediterranean area, Europe and Asia Minor: *Mandragora officinalis*, *Paeonia officinalis*, *Asphodelus ramosus*, *Smilax aspera*, *Platanus orientalis*, *Lavandula stoechas*, *Anemone conoraria*, *Laurus nobilis*. It should be mentioned that from the above listed species only *Laurus nobilis* occurs in the wild in Georgia nowadays, though feral. The other plants can be found only cultivated in gardens. R. Gordeziani mentions some Aegean names of plants that were assimilated in the Georgian language group. For instance, the following are Pre-Greek or Aegean names of some plants: "Abzinda" (*Artemisia*) is a name of a plant from the family Asteraceae. He considers this plant name firmly established in the Georgian language as obviously of Pre-Greek origin. In the late Stone Age starting from the Atlantic period the plant was widespread in countries of the Mediterranean area as a constituent of steppe ecosystems owing to climate warming. The species occupied insignificant areas in Colchis.

The botanical name of *Anaguris foetida* comes from Pre-Greek words; the Georgian name of the plant is "anagvirila" (*Chamaemelum*, *Matricaria*, according modern nomenclature, this is *Tripleurospermum* [14,17].

"Pitna" (*Mentha*), "prasa" (*Allium porrum*), "phichvi" (*Pinus*) are Pre-Greek botanical names. Medea used mint, leek, various parts of pine-tree for medicinal purpose.

The names of these plants were introduced in Georgia language as a result of Aegean migrations.

According to conclusions made by R Gordeziani, contacts between the Mediterranean and Caucasian populations were mainly maintained by means of sea expeditions (like that undertaken by the Argonauts) from Aegeida to Colchis. A land road also existed; it must have passed from Aegeida along middle mountain belt of north-facing slopes of the Pontic range in Asia Minor, i.e. through deciduous forests, since impassable wetland forests predominated in the coastal zone. In the Atlantic period, when the climate got warm and humid, xerothermic regime was established on some areas (8000 years B.C.). Starting from the second half of this period the coastal zone was intensely turned into swamp and at the same time peat accumulation process took place on lowlands (8000-5650-4570 years B.C.) making the lowlands impassable. At this time broad-leaved and dark coniferous forest ecosystems dominated in mountain belts.

One of the reasons for the mentioned migrations from Colchis to Aegeida and vice versa must have been climatic fluctuations of the Holocene (10-12 thousand years ago) evidenced by paleobotanical (paleopalynological) data. Particularly, during intense Neolithic migrations, i.e. in the Atlantic period (8 thousand years ago) general climate warming started in the Caucasus, as mentioned above. In the Pre-Atlantic period temperature was by 6-8°C lower, which effected remarkable depression of the upper boundary of forest ecosystems, i.e. the treeline. Starting from the Atlantic period (6000-5000-4000 years B.C.) areas covered by forests expanded, especially, in the coastal regions of the Near East, Asia Minor and the Mediterranean area. However, reduction and expansion of steppe, on the one hand and forest, on the other was nonsynchronous, which led to formation of forest-steppe ecosystems [12,13,27,28,29], thus creating favourable environment for migrations. Thermophilous broad-leaved and dark coniferous as well as mesophilous (humid) ecosystems became predominant and borders of vegetation belts moved by 300-800 m upwards. The population started to settle higher in mountains. The warming encouraged population migration from Aegeida to Colchis, since somewhat cool climate made high mountains of Colchis more convenient for people to live. Lowlands, foothills, lower mountain belt were occupied by broad-leaved forests; impassable swampy alder forest ecosystems with lianas and spiny shrubs became dominant on lowlands. These forests made obstacles for the population migrations.

During warm periods of the Holocene, including the time when Medea lived, propagules (roots, rhizomes, tubers, bulbs, fruits, seeds) of various plants must have been brought by residents of Aegeida to Colchis.

Cold spells of the Pre-Atlantic and Post-Atlantic periods caused reverse migration from the mountains of Colchis to the Mediterranean territories with warm and sub-arid climate in contrast to Colchis [28]. Such migrations must have caused transfer of plants from Colchis and the Caucasus, in general, into the Mediterranean area and introduction of the Caucasian plant names in the Aegean vocabulary.

All these migrations explain presence of plants originated from the Mediterranean floristic centre in Medea's garden of medical plants with ornamental display.

Thus, according to paleopalynological data, in the Atlantic period all the vegetation belts were shifted upwards by 300-800 m. Climatic fluctuations started in the Early Holocene (10-8 thousand years ago) and lasted to the middle and then Late Holocene (8-3 thousand years ago). Consequent inversion of vegetation belts was also a long-term process that conditioned population migrations. As

mentioned above, the land migration tracks passed from Aegeida to Colchis must have passed through deciduous forests covering slopes of the Pontic range, as the seashore was occupied by impassable subtropical swamped forest ecosystems.

## REFERENCES

1. რ. გორდუზიანი. წინაბერძნული და ქართველური. თბილისი: 1985; 222.
2. მ. შენგელია. უძველესი კოლხურ-იბერიული მედიცინა. თბილისი: 1979; 203.
3. ნ. ჯელაია. კოლხეთის მცენარეულობა და სამკურნალო ფლორა. წიგნში: ქრისტიანობა და მედიცინა. თბილისი: 2000; 42-48.
4. Гагнидзе Р.И. Ботанико-географический анализ субальпийского высокогорья Кавказа. Тб.: 1974; 226.
5. Гагнидзе Р.И. Задачи и актуальные вопросы ботанической географии Кавказа. В кн.: Заметки по систематике географии растений. Вып. 44-45, Тб.: 2004; 8-52.
6. Джanelidze Ч.П. Палеография Грузии в Голоцене. Тб.: 1980; 177.
7. Квавадзе Э.Б. Новые данные по стратегифии и палеографии голоцена Колхидской низменности. В кн.: Четвертая система Грузии. Тб.: 1982; 123-132.
8. Колаковский А.А. Растительный мир Колхиды. М.: 1961; 459.
9. Маргалитадзе Н.А. Голоценовая история растительности горной Колхиды. В кн.: Четвертая система Грузии. Тб.: 1982; 131-149.
10. Маргалитадзе Н.А. Голоценовая история растительности Грузии. Тб.: 1995; 191.
11. Харадзе А.Л. К ботанико-географическому районированию Большого Кавказа. В кн.: Проблемы ботаники. Вып. VIII. Ленинград: 1966; 75-89.
12. Beug H. Contributions to the postglacial vegetational history of Northern Turkey. In: Quaternary Paleoecology. New Haven: 1967; 349-356.
13. Bottema S. Late quaternary vegetation history of North-Western Greece. Groningen: 1974; 190.
14. Czerepanov S. Vascular plants of Russia and adjacent states (the former USSR). Cambridge: 1995; 516.
15. Davis P. Distribution patterns in Anatolia with particular reference to endemism. In: Plant Life of South-West Asia. Edinburgh: 1971; 15-27.
16. Gagnidze R. Situation phytogéographique de la Géorgie, Les limites de la "region Méditerranéenne". In : La Géographie en Géorgie. Paris: 1998; 95-102.
17. Gagnidze R. Arealogical review of Colchic evergreen broad-leaved mesophylous dendroflora species. In: Recent shifts in vegetation boundaries of deciduous forests, especially due to general global warming. Basel-Boston-Berlin: 1999; 199-216.
18. Gagnidze R. Diversity of Georgia's flora. In: Biological and landscape diversity of Georgia. Tbilisi: 2000; 21-32.
19. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia. A nomenclatural checklist. Tbilisi: 2005; 247.
20. Gagnidze R., Gviniashvili Ts., Shetekauri Sh., Margalitadze N. Endemic genera of the Caucasian flora. Feddes Repertorium. Berlin: 2003; 111(7-8): 618-630 .
21. Gagnidze R., Margalitadze N., Shetekauri Sh., Kikodze D. Borderlines between Western Asian, Eastern Mediterranean and Euxinian phytochoria. Plant Life in South-West and Central Asia. Izmir: 1996; 2: 673-681.
22. Gagnidze R., Margalitadze N. Holocene history of the vegetation of the high mountain regions of Georgia. In: Plant Life in High-Mountains. Tbilisi: 1998; 35-38.
23. Gagnidze R., Margalitadze N. Holocene history of the vegetation of the high-mountain regions of botanical-geographic provinces of Georgia (according to pollen analysis). In: Caucasian Geographic Review. Tbilisi: 2004; 63-67.
24. Khelaia N., Shengelia R., Gagnidze R. New information about the plants from Medea's garden and their use for medical purposes in Traditional and Modern Medicine. The Argonautica and World Culture. Tbilisi: 2007; 10: 201-207.
25. Shengelia R., Khelaia N. Ancient Black Sea Countries and Medicine. In: Proceedings of the 40<sup>th</sup> International Congress of the History of Medicine. Budapest: 2006; 1: 325-329.
26. Sprengel K. Versuch einer pragmatischen Geschichte der Arzneykunder. Zweiter Abschnitt, Alteste Kolchische medicin. Halle: 1921; 44-55.
27. Wright H., Ammann B., Stefanova I., Atanassova J., Margalitadze N., Wick L., Blyakharchuk T. Late-glacial and Early-Holocene dry climates from the Balkan Peninsula to Southern Siberia. Aspects of Palynology and Paleoecology. Sofia-Moscow: 2003; 127-136.
28. Zeist Z., Bottema S. Vegetation history of the Eastern Mediterranean and Near East during the last 20000 years. Paleoclimates, Paleoenvironments and Human communities in the Eastern Region in Later Prehistory. BAR International series. 113. Oxford: 1982; 277-321.
29. Zeist W., Woldring H., Stapert D. Late Quaternary vegetation and climate of Southwestern Turkey. Paleohistoria 1975; XVII: 53-143.

## SUMMARY

### BOTANICAL GEOGRAPHICAL ASPECTS OF PLANTS CULTIVATED IN MEDEA'S GARDEN OF MEDICAL PLANTS IN COLCHIS

**Gagnidze<sup>1</sup> R., Khelaia<sup>2</sup> N., Margalitadze<sup>1</sup> N., Batsatsashvili<sup>1</sup> K., Churadze<sup>3</sup> M.**

<sup>1</sup>Tbilisi Institute of Botany; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>3</sup>Tbilisi Institute of Pharmacochimistry

The aim of the present work is to make a detailed inves-

tigation of the dissemination and dispersion of the plants which were cultivated in Medea's garden of medical plants in Colchis. It was found that the plants in the Medea's garden were highly heterogeneous from the point of plant geography. Plants from humid and arid Mediterranean basin, Near, Minor and East Asia zones were found in Medea's garden. Among the most important were the plants of floristic centers of Mediterranean basin. Study of the

botanical geographical aspects of medical plants gave us opportunities to establish optimal time of dissemination of medical plants diasporas in Colchis; this process is associated with climate oscillations of Holocene and intensive migrations of peoples of Mediterranean.

**Key words:** Medea's garden of medical plants, Colchis, dissemination, geographic distribution, of medical plants.

## РЕЗЮМЕ

### БОТАНИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ САДА МЕДЕИ

Гагнидзе<sup>1</sup> Р.И., Хелаиа<sup>2</sup> Н.А., Маргалитадзе<sup>1</sup> Н.А., Бацацашвили<sup>1</sup> К.Г., Чурадзе<sup>3</sup> М.Б.

<sup>1</sup>Тбилисский институт ботаники; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет;

<sup>3</sup>Тбилисский институт фармакохимии

Существование сада лекарственных растений Медеи в Колхиде несколько тысячелетий тому назад (XIII – XII вв. до н.э.) было весьма редким явлением. Изучением этого вопроса занимались еще древние греки, затем многие авторы греко-римско-византийского происхождения. Позднее немецкий ученый Курт Шпренгель и современные грузинские исследователи, опираясь, в основном, на информацию, приведенную в «Орфической Аргонавтике» Псевдо-Орфевсом, расшифровали и идентифицировали современную бинарную номенклатуру растений, произрастающих в саду Медеи. Оказалось, что Медея отдавала предпочтение растениям, имеющим целебные свойства, что указывает на определенную целенаправленность ее сада. Медея успешно использовала эти растения для изготовления различных лекарств, ядов и противоядий. Как известно, сад Медеи был расположен в одной из ботанико-географических провинций Колхиды. По всей вероятности, в саду произрастали растения, соответствующие климатическим условиям Колхиды.

Целью данного исследования явилось изучение расселения и распространения на территории Колхиды растений, культивируемых в саду Медеи.

Материалом изучения стала художественная, историческая и естествоведческая научная литература о растениях, произрастающих в саду Медеи.

Для решения намеченной цели были использованы современные аналитические методы текстуального изучения и флористического исследования (экологический, этноботанический, ареаномический, ареографический, фармакоботанический).

Установлено, что состав растений сада Медеи был весьма гетерогенный в географическом отношении. В саду преобладали растения гумидных и аридных областей средиземноморья, передней, малой и восточной Азии. Среди них особое место занимали растения флористических центров средиземноморского бассейна.

Рассмотрение ботанико-географических аспектов видов растений сада Медеи позволило установить оптимальное время расселения диаспор средиземноморских видов лекарственных растений в Колхиде. Предполагаем, что этот процесс связан с климатическими осцилляциями голоцена и интенсивными миграциями народов Средиземноморья.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЬЮГАЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРОПОФОЛА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Адеишвили-Андгуладзе<sup>1</sup> Л.В., Махарадзе<sup>1</sup> Р.В., Курцикидзе<sup>1</sup> М.Ш., Абуладзе<sup>2</sup> Н.Б., Габуния<sup>2</sup> К.У.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической и токсикологической химии; <sup>2</sup>Государственный университет им. А. Церетели, департамент фармации и стоматологии, Кутаиси

Изучение конъюгации и метаболизма лекарственных средств является весьма актуальным особенно для веществ, которые применяются при наркозе. Новый препарат кратковременного внутривенного наркоза пропофол (диприван, сомнопол, фирма «Fresenius Kabi», Германия), химическое название - 2,6-диизопррополфенол является инфузионной и инъекционной эмульсией, используется в виде вводного и основного наркоза путем однократного введения в дозе 2,0-2,5 мг/кг или в виде постоянной инфузии со скоростью 4-12 мг/кг в час [1-3]. Пропофол (П) обладает высокой липофильностью, что способствует его быстрому проникновению в ткани и наступлению действия в течение 30-40 сек [1]. С другой стороны, П быстро (без кумуляции) выводится из организма, что позволяет проводить его длительное инфузионное введение.

Для оценки чистоты и стабильности лекарственных препаратов, изучения их фармакокинетики и метаболизма, а также для целей судебно-медицинской экспертизы широко используется весь набор методов хроматографического анализа: тонкослойной хроматографии (ТСХ), газовой хроматографии (ГХ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и сочетания масс-спектрометрии с ГХ (ГХ-МС) и ВЭЖХ (ВЭЖХ-МС).

Методы хроматографического определения П и его метаболитов рассмотрены в работах [4-10].

Целью исследования явилось изучить метаболизм пропофола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием.

**Материал и методы.** Объектом исследования явились плазма крови и моча хирургических больных. Нами проводился анализ пропофола методом ВЭЖХ прибором Spectra-Physics 3500В хроматограф (Германия) и УФ-детектором с перестраиваемой длиной волны. П и его 1,4-бензохинон и гидрохинон метаболиты определяли при длине волны 270 нм. Предел обнаружения П – 0,1 мкг/мл, 2,6-диизопрропил-1,4-бензохинон-0,015 мкг/мл. Погрешность определения: 4,1-5,2% (плазма), 3,5-6,2% (моча).

Условия анализа. Сорбент – Spherisorb 5 ODS

(Chrompack). Колонка из нержавеющей стали (25 см x 4,6 мм Chrompack). Подвижная фаза – вода-ацетонитрил-метанол (40 : 50 : 10, v/v). Скорость потока элюента – F=2 мл/мин, при давлении 23,3 МПа. Температурный режим – хроматографический анализ проводили при комнатной температуре.

Пробы крови забирали через артериальную канюлю шприцем накануне и сразу после введения П. Пробы центрифугировали и хранили при температуре 20°C. Пробы мочи забирали сразу после премедикации и хранили при той же температуре.

Анализ плазмы производили по следующей схеме: в 0,2 мл плазмы добавляли 0,2 мл ацетонитрила, перемешивали в миксере Vortex и центрифугировали при 11000 g 5 мин, 100 мкл раствора вводили хроматограф.

Пробу мочи разбавляли подвижной фазой в 50 раз и 100 мкл вводили в хроматограф. Степень извлечения из модельных растворов плазмы составляла 99,5±0,5% при уровне содержания определяемых веществ 10-500 мкг/мл.

*Энзиматический гидролиз П и его метаболитов.*

Анализ плазмы. К 0,2-м мл плазмы добавляли 50 мкл раствора β-глюкуронидазы (E. coli, 1000 U/ml) и фосфатный буфер (pH 6,8). К раствору добавляли 0,2 мл ацетонитрила и инкубировали при температуре 37°C в течение 5-и часов. После инкубирования раствор хранили при 4°C. Непосредственно перед анализом пробу центрифугировали и 100 мкл вводили в хроматограф.

Анализ мочи. К 10-и мкл мочи добавляли 0,2 мл фосфатного буфера (pH 6,8) и 25 мкл раствора β-глюкуронидазы (1000 U/ml в фосфатном буфере pH 6,8), инкубировали при температуре 37°C в течение 5-и часов с предварительным добавлением 0,2 мл ацетонитрила, охлаждали до 4°C, центрифугировали непосредственно перед анализом, затем 100 мкл раствора вводили в хроматограф.

К 10-и мкл мочи добавляли 25 мкл раствора β-глюкуронидазы – арилсульфатазы Hellx Pomatia. К раствору добавляли 0,01M Tris буфер (pH 7,5), далее методика анализа аналогична вышеописанной.

**Химический гидролиз.** К 0,1 мл плазмы добавляли 0,4 мл 5М НСl и 0,5 мл метанола и выдерживали 1,5 часа на водяной бане при температуре 100°C, после чего охлаждали до 4°C. Раствор центрифугировали при 11000 g 5 мин, затем 100 мкл вводили в хроматограф.

К 10-и мкл мочи добавляли 0,1 мл воды, 0,4 мл 5М НСl и 0,5 мл метанола. Дальнейшая процедура анализа аналогична вышеописанной.

**Результаты и их обсуждение.** Метод ВЭЖХ анализа, использованный в данном исследовании, позволяет определять П и его метаболиты в плазме крови и моче без проведения постколоночной дериватизации с пределом обнаружения 0,15 мкг/мл для П и 0,1 мкг/мл для метаболитов.

Для исследования структуры конъюгатов П и его метаболитов использовали селективный ферментативный (глюкуронидаза, арилсульфатаза) и не-селективный кислотный (5М НСl) гидролиз, что позволяет предположить наличие в исследуемых биологических жидкостях содержания глюкуронидов и сульфоконъюгатов П и его метаболитов. Установлено, что в плазме крови и моче хирургических больных степень конъюгации П составила 70 и 100%. Метаболит 2,6-диизопропил-1,4-бензохинона полностью связан в конъюгаты как в плазме крови, так и в моче. Разрушение конъюгатов П наблюдали только под действием 5М НСl, тогда как конъюгаты 2,6-диизопропил-1,4-бензохинона гидролизировались как под действием 5М НСl, так и при инкубировании с β-глюкуронидазой (схема).

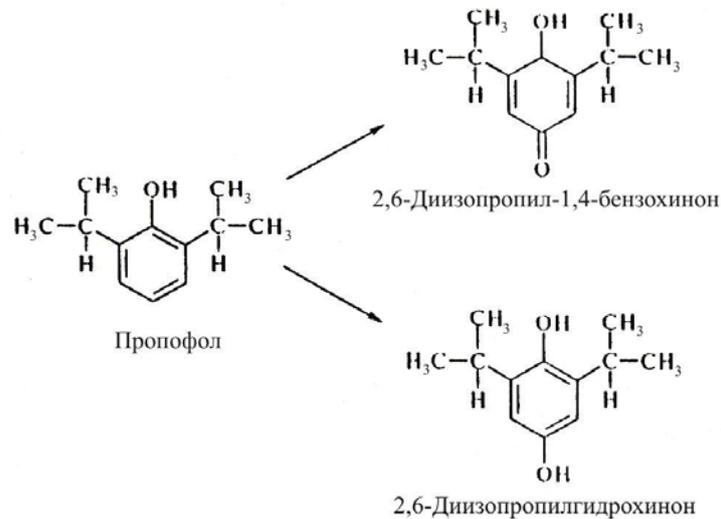


Схема. Путь метаболизма П

Полученные данные позволяют предположить, что ферментный гидролиз глюкуронидов и сульфоконъюгатов П стерически затруднен в положении 1 (ингибируется наличием двух изопропильных групп), поэтому в данном случае не представляется возможным дифференцировать формы конъюгирования, 2,6-диизопропилгидрохинон не зарегистрирован в исследуемых пробах. Мы предположили, что 2,6-диизопропилгидрохинон образует глюкуроконъюгаты в положении 4 и трансформируется в 2,6-диизопропил-1,4-бензохинон после проведения гидролиза и выделения вещества в свободной форме. Экстракцию проводили из кислой среды.

По нашим данным, П в количестве от 15 до 30% выделяется из организма человека в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами, до 50% метаболизирует, образуя окисленные формы с последующим образованием сульфо- и глюкуроконъюгатов. Причем глюкуроконъюгаты образуются

в незначительном количестве (1-3%) от общей суммы метаболитов.

Таким образом, для исследования конъюгатов П и его метаболитов методом ВЭЖХ использован селективный ферментативный и не-селективный кислотный гидролиз, что позволяет предположить о содержании глюкуронидов и сульфоконъюгатов П и его метаболитов - 2,6-диизопропил-1,4-бензохинон и 2,6-диизопропилгидрохинон, в плазме и моче хирургических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ვიდალი. ცნობარი სამკურნალო პრეპარატები საქართველოში. ფარმინფორმი. თბილისი: 2007/2008; 687-689.
2. Мизиков В.М., Диприван. Приложение к журналу «Вестник интенсивной терапии». М.: 2006; 1-5.
3. Bailey L.C., Tang K.T., Rogozinski B.A. Study of propofol waste at using of glass bottles as the containers long term intravenous solution injections with a method of HPLC. Pharmaceutical

- and Biomedical Analysis. 2001; 9 (6): 501-506.
4. Bailey L.C., Tang K.T., Rogozinski B.A. Definition of stability of propophol with the method of HPLC in solutions for intravenous injection kept in capacities from PBX. Amer. Journal Health System Pharmacy 2001; 48(12): 2627-2630.
  5. Bhattmehta V., Paglia R.E., Rosen D.A. Using of HPLC method for investigation of stability of propophol in aminoacids for perinatal nutrition. Amer. Journal Health-System Pharmacy. 2005; 52(2): 192-196.
  6. Debruyne D., Tartiere J., Albessard F. et al. Investigation of influence of different medical preparations on pharmacokinetics of pigs by HPLC with fluorescent detectors. Clinical Drug Investigation 2007; 9(1): 8-15.
  7. Guilton J., Desage M., Lepape A. et al. Using of GCH-MS to study propophol pharmacokinetics by microsomal granules in rats liver. J. Chromatogr. Biomed. Appl. 2007; 669(2): 358-365.
  8. Hall L.W., Lagerweij E., Nolan A.M., Sear J.W. Study pharmacokinetic characteristics in rats in total blood with the method of HPLC with fluorescent detectors. Amer. Journal Veterinary Research. 2006; 55(1): 116-120.
  9. Saloimies H., Lautala P., Toppila M. Definision of stability propophol solutionly in 5% solution of glucose with the methods of HPLC and TC. Chromatogr. A 2005; 697(1-2): 597-601.
  10. Yu H.Y., Liau J.K. Method of definition of propophol of blood plasma by GCH with ionising detectors. J. Chromatogr. Biomed. Appl. 2004; 615(1): 77-81.

## SUMMARY

### INVESTIGATION OF CONJUGATION AND METABOLISM OF PROPOPHOL WITH THE METHOD OF HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

**Adeishvili-Andguladze L., Makharadze R., Kurt-sikidze M., Abuladze N., Gabunia K.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry; A. Tsereteli State University, Department of Pharmacy and Stomatology, Kutaisi*

Propophol (somnopol, diprivan) is widely used in medicine for local and general narcosis through single injection or permanent infusion. Study of conjugation and metabolism of medications is considered as question of great importance, especially for substances used at anaesthesia. To study the above-mentioned questions the total complex of methods of chromatographical analysis, especially, high performance liquid chromatography (HPLC), are widely used. Objects of investigation were: blood plasma and urine of surgical patients.

Method of investigation – HPLC with Ultraviolet-Detector. For investigation of structures of propophol conjugates and

its metabolites selective enzymatic and non-selective acid hydrolysis were used. Two metabolites: 2,6-diisopropyl-1,4-benzoquinone and 2,6-diisopropylhydroquinone were determined.

**Key words:** propophol, conjugation, metabolism, anaesthesia, conjugates, blood plasma, urine, hydrolysis, narcosis, surgical patients.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЪЮГАЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРОПОФОЛА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

**Адеишвили-Андгуладзе<sup>1</sup> Л.В., Махарадзе<sup>1</sup> Р.В., Курцикидзе<sup>1</sup> М.Ш., Абуладзе<sup>2</sup> Н.Б., Габуния<sup>2</sup> К.У.**

*<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической и токсикологической химии; <sup>2</sup>Государственный университет им. А. Церетели, департамент фармации и стоматологии, Кутаиси*

Пропофол (сомнопол, диприван) широко применяется в медицине для вводного и основного наркоза в виде однократного введения или постоянной инфузии. Изучение конъюгации и метаболизма лекарственных средств является весьма актуальным особенно для веществ, которые применяются при наркозе.

Для изучения конъюгации и метаболизма широко используется весь набор методов хроматографического анализа, особенно высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

Объектом исследования явились плазма крови и моча хирургических больных. Нами проводился анализ ВЭЖХ пропофола прибором Spectra-Physics 3500В хроматограф (Германия) и УФ-детектором с перестраиваемой длиной волны.

Для изучения структуры конъюгатов пропофола и его метаболитов мы использовали селективный ферментативный (глюкуронидаза, арилсульфатаза) и неселективный кислотный (5М HCl) гидролиз. В результате проведенного нами исследования установлено, что продуктами метаболизма пропофола являются два метаболита - 2,6-диизопропил-1,4-бензохинон и 2,6-диизопропилгидрохинон.

## GRAPHICAL METHODS OF PSYCHOMETRICAL INDICATORS IN GEORGIAN WOMEN (20-40 YEARS OLD) OF NORMAL PHYSICAL DEVELOPMENT ACCORDING TO TEMPERAMENT AND FORMS OF CHARACTER

Nadashvili L.

Tbilisi State Medical University, Human Normal Anatomy Department

A person lives in social surroundings; he has social waiting, moral views and obligations to social needs. It not only depicts and uses the subjects and events of physical reality, but creates new reality, towards which is done the real reality reconstruction [6,7,9,10].

It is stated that the emotional types have high energetic mobilization, which can be hardly controlled and which often gives birth to emotional reactions [1-5].

Reactivity is a main attribute of a human being. Without reactivity is unbelievable a complete protection of a human being from danger and bad influence of the surroundings [11,13,14,16].

**Materials and methods.** We have studied 120 Georgian women of normal physical development, who were divided in 4 age groups with 5 years intervals. To establish the forms of character and temperament, we used the Eysenck's questionnaire and Sheldon's scale of temperament [12,15]. Processing of material was done by means of mathematical methods of psychological data [8].

**Results and their discussion.** According to our calculations, it was stated that in women (20-24 years old) age group are mentioned the following indicators of subkinds of temperament:

Melancholic – 20,00%; phlegmatic – 27,69%; choleric – 23,08%; sanguine – 29,23% (Fig. 1). In the same group according to character are: introversion 47,69%; extroversion 52,31% (Fig. 2).

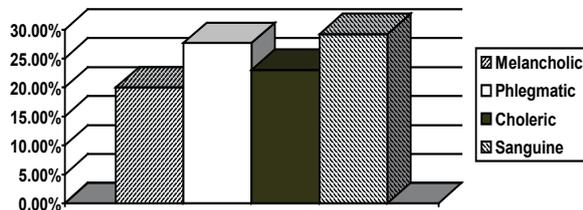


Fig. 1. 20-24 years old Georgian women percent indicators according to temperament. Age group (20-24 years old women)

Age group (25-29 years old), in this group is mentioned melancholic temperament 20%; phlegmatic 22,86%; choleric 22,86%; sanguine 34,29% (Fig. 3). In the same group according to character is mentioned: introversion 48,57%; extroversion 51,43% (Fig. 4).

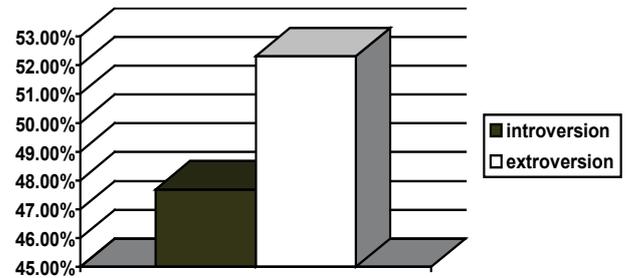


Fig. 2. 20-24 years old Georgian women percent indicators according to character

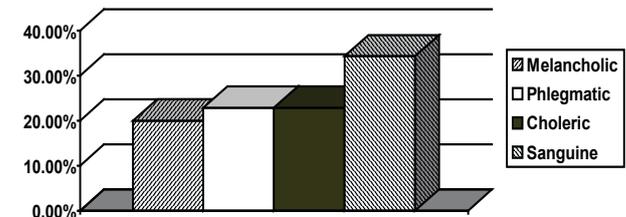


Fig. 3. 25-29 years old Georgian women percent indicators according to temperament

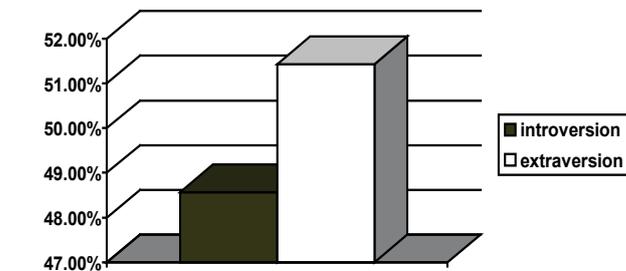


Fig. 4. 25-29 years old Georgian women percent indicators according to character

Age group (30-34 years old women) – in this group according to temperament is mentioned: melancholic temperament 40,00%, phlegmatic 10%; choleric 10,00%; sanguine 40,00% (Fig. 5). In the same group according to character is mentioned: introversion 50,00%; extroversion 50,00% (Fig. 6).

Age group (35-39 years old women) – in this group according to temperament is mentioned: melancholic temperament 10,00%; phlegmatic 50,00%; choleric 0,00%; sanguine 40,00% (Fig. 7). In the same group according to character is mentioned introversion 60,00%; extroversion 40,00% (Fig. 8).

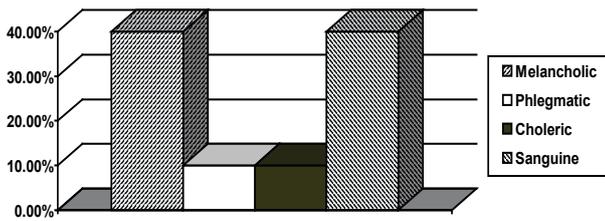


Fig. 5. 30-34 years old Georgian women percent indicators according to temperament

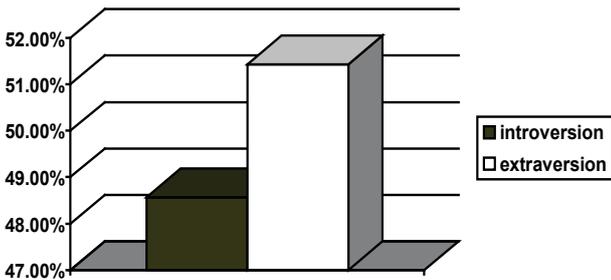


Fig. 6. 30-34 years old Georgian women percent indicators according to character

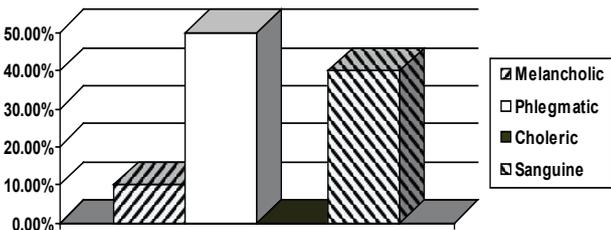


Fig. 7. 35-39 years old Georgian women percent indicators according to temperament

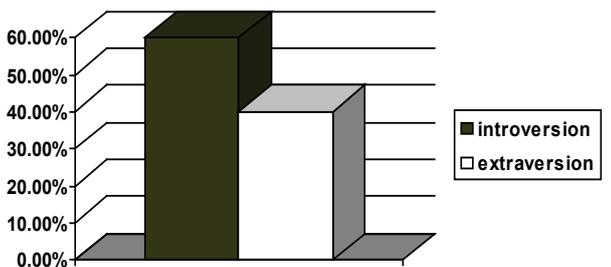


Fig. 8. 35-39 years old Georgian women percent indicators according to character

Conclusion: in Georgian women 20-24 years old of normal physical development, according to temperament prevails sanguine temperament 20,23%; according to character extroversion 52,31%. In Georgian women of 25-29 years old age group also prevails sanguine temperament 34,29%; according to character extroversion 51,43%. In Georgian women of 30-34 years old age group according to temperament prevails sanguine temperament 40,00%; rarely melancholic temperament 40,00%; according to tempera-

ment an equal amount of introverts and extraverts 50,00%. In Georgian women of 35-39 years old age group – in this group prevails phlegmatic temperament 50,00% and then sanguine temperament 40,00%. According to temperament prevails introversion 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 mainly of sanguine temperament, by character they are extraverts; that is they are social, joyful, optimistic, directed to outer world.

## REFERENCES

1. ა. გრიგოლავა პიროვნული მახასიათებლები და ილუზიის სიდიდე ნორმასა და პათოლოგიაში. ფსიქ. ინსტ. შრომათა კრებული. თბ.: 1999.
2. ლ. ნადაშვილი. ფსიქოლინამიკური მანევრებლების ჯგუფთაშორისი კავშირების განსაზღვრა ქართველი ქალების სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2006; №5(30): 43-47.
3. ვ. ნორაკიძე. ხასიათის კვლევის მეთოდები. თბ.: 1979.
4. Агеев В.С. Психология межгрупповых отношений. М.: Изд-во Моск. Ун-та; 1983: 144.
5. Березовский В.А. Реактивность, индивидуальность и конституция. Физиол. журн. 1981; 27(3): 332-338.
6. Дубинин Н.П., Шевченко Ю.Г. Некоторые вопросы биосоциальной природы человека. М.: Наука; 1976: 151.
7. Крайг Г. Психология развития. Санкт-Петербург: Питер; 2002.
8. Крылов В. Ю. Конкретно-методологические и теоретические основы математической психологии. Математическая психология: методология, теория, модели. М.: 1985; 6-9.
9. Мерлин В.С. Темперамент. Пермь: 1979; 3.
10. Bindra D. Motivation A Systemic reinterpretation. New York: The Ronald Press Co; 1959: 361.
11. Conrad K. Der Konstitutions Typus. Berlin – Gottingen – Heidelberg: 1963.
12. Eysenck H.Y. The structure of human personality. London: Methun; 1960 (2<sup>e</sup> ed.); 448.
13. Nadashvili L. Fractional indicators of Psychodynamic signs and inner group bonds in various constitutional types of Georgian women (20-55 years old). Rev. Annals of Biomedical Research and education 2005; 5 (2): 102-104.
14. Nadashvili L. Determination of inner-group relationships of psychodynamic indicators among Georgian accelerant 17-22 years men and women. Rev. Annals of Biomedical Research and Education 2006; 6 (1): 31-33.
15. Sheldon W.R. The varieties of human physique. New York: 1940; 347.
16. Sameroffa Y. et al. Handbook of infant Mental Health. New York: Giulfor Press; 2003: 29-41.

## SUMMARY

### GRAPHICAL METHODS OF PSYCHOMETRICAL INDICATORS IN GEORGIAN WOMEN (20-40 YEARS OLD) OF NORMAL PHYSICAL DEVELOPMENT ACCORDING TO FORMS OF TEMPERAMENT AND CHARACTER

**Nadashvili L.**

*Tbilisi State Medical University, Human Normal Anatomy Department*

To establish temperament and forms of character 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 temperament and forms of character we used Eysenck's questionnaire (57 questions) and Sheldon's scale of temperament. The material was worked out by the recognized methods of mathematical psychology.

It was stated that Georgian women of young age (20-40 years old) are of sanguine temperament, by character extraverts, which means that they are strong, moving, balanced, stable.

**Key words:** temperament, character, Georgian women.

## РЕЗЮМЕ

### ГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ФИЗИЧЕСКИ НОРМАЛЬНО РАЗВИТЫХ ГРУЗИНСКИХ ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ 20-40 ЛЕТ ПО ФОРМАМ ТЕМПЕРАМЕНТА И ХАРАКТЕРА

**Надашвили Л.А.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нормальной анатомии человека*

Для установления форм темперамента, характера и их графического выражения нами были изучены 120 физически нормально развитых грузинских женщин в возрасте 20-40 лет, которые были разделены на 4 возрастные группы с 5-летними промежутками. Для установления форм темперамента и характера мы воспользовались вопросниками Айзенка (57 вопросов) и шкалой темперамента Шелдона. Материал обработан с использованием методов, признанных в математической психологии.

Установлено, что молодые грузинские женщины в возрасте 20-40 лет – сангвинического темперамента, по характеру экстраверты, т.е. они сильные, подвижные, уравновешенные и стабильные.

---

## МЕХАНИЗМ АНТИКОНВУЛЬСИВНОГО ВЛИЯНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ

**Нанобашвили З.И., Чачуа Т.Р., Букия Н.Г., Буцхрикидзе М.П., Мачавариани Л.И.**

*Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, отдел нейрофизиологии*

Взаимосвязь между беременностью и эпилепсией является одной из актуальных проблем неврологии. Эпилептические припадки влияют на различные аспекты функционирования репродуктивной системы (сексуальное поведение, овуляция, беременность) и меняют ее. Беременность, со своей стороны, также может воздействовать на течение эпилептических припадков. А именно, во время беременности меняется частота проявлений судорожных припадков [1,6-8]. Однако, экспериментально не установлены механизмы, подавляющие или усиливающие судорожные реакции во время беременности.

Как известно, во время беременности увеличивается уровень прогестерона в циркулирующей крови, что оказывает модулирующее влияние на деятельность головного мозга [8]. Рецепторы прогестерона обнаружены в неокортексе, гиппокампе, амигдале и лимбических структурах. Известно также, что данные структуры вовлечены в возникновение и развитие судорожной активности. Несмотря на существующие данные, не установлена морфологическая основа действия прогестерона на эпилептические припадки.

Изучение роли фактора беременности на развитие и течение эпилептических припадков осложняется биоэтическими соображениями, а также ввиду антиэпилептической терапии больных. Поэтому для разрешения данного вопроса целесообразно использование животной модели эпилепсии, тем более, что эта проблема с использованием животной модели изучена недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния беременности и послеродового периода на возникновение и развитие судорожных реакций в эксперименте.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились, согласно требованиям декларации по использованию и уходу за животными, принятой Институтом физиологии им. И.С. Бериташвили и *Revised Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (NIH GUIDE, 25(28), 1996, Хельсинки). Из-за специфики исследования эксперименты проводили на крысах-самках, предварительно изолированных от самцов, весом 200-220 г (n=12). Животные содержались в стандартных условиях. Пищу и воду получали *ad libitum*.

Стальные (биполярные и униполярные) электроды вживляли в гиппокамп и в моторную кору головного мозга в условиях полного обезболивания под барбитуровым (40 мг/кг) наркозом.

Модель киндлинга [2,3]: спустя 7-10 дней после операции у самок крыс раздражали вентральный гиппокамп (-4,8 каудально от брегмы, 5,2 – латерально от средней линии, 6,5 – вертикально от твердой оболочки) -350-400 мА 40-раз с интервалами в 5 минут в течение одного дня.

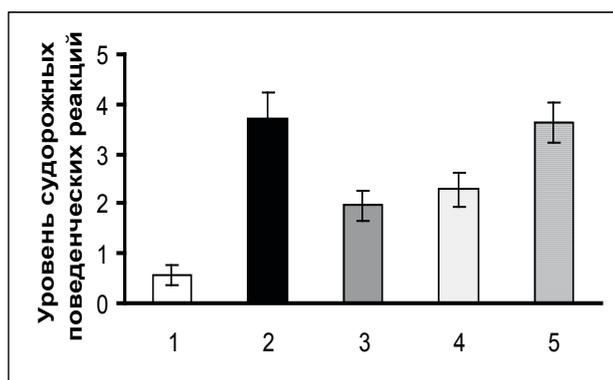


Рис. 1. Уровень поведенческих судорог в ответ на первые 5 стимулов во время процедуры киндлинга (1), до беременности (2), на второй неделе беременности (3), на третьей неделе беременности (4) и после родов (5)

Для проверки становления эпилептического очага, после окончания процедуры киндлинга, спустя 24 часа, 2 и 4 недели животным проводили 5 тестовых раздражений той же структуры с интервалами в 5 минут. Оценку состояния «киндлинга» производили электроэнцефалографическими (ЭЭГ) и поведенческими параметрами судорожной активности. Для оценки поведенческих выявлений судорог использовали шкалу Racine [6]: 0 - нормальное поведение, арест; 1 – встряхивание, клонус лицевых мышц; 2 – подкидывание головы, наклон зада; 3 - клонус передних лап; 4 – стойка на задних лапах, клонус передних лап; 5 - падение на бок или спину.

В результате была получена модель с эпилептогенным очагом в головном мозге, что соответствует животной модели с темпоральной эпилепсией у человека.

После завершения процесса киндлинга, животных спаривали с самцами. Беременность животных устанавливали с помощью мазка, а также методом пальпации. На 2-ой и 3-ей неделе гестации животным производили 5 тестовых раздражений гиппокампа с интервалами в 5 минут.

Полученные результаты статистически обрабатывали компьютерной программой ANOVA. Статистически достоверным считали различия при  $p < 0.05$ .

**Результаты и их обсуждение.** После завершения процесса киндлинга, спустя 24 часа, пороговое раздражение вентрального гиппокампа вызывало судорожную активность, которая длилась, в среднем,  $88,2 \pm 5,6$  сек. По шкале Racine; средние показатели поведенческой судорожной активности, в среднем, достигали  $3,72 \pm 0,2$  уровня (рис. 1.2 и 2.2). Эпилептический очаг активности сохранялся спустя 2 и 4 недели.

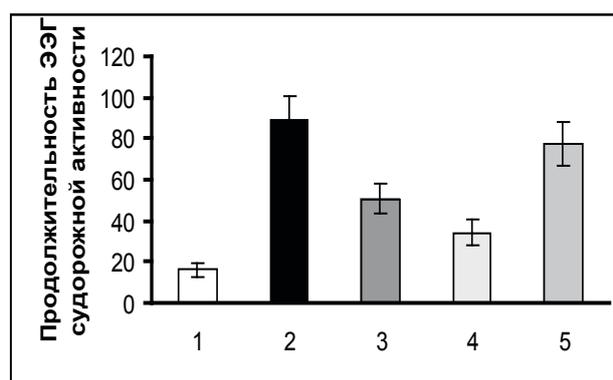


Рис. 2. Продолжительность (в секундах) электроэнцефалографических судорожных реакций в ответ на первые 5 стимулов во время процедуры киндлинга (1), до беременности (2), на второй неделе беременности (3), на третьей неделе беременности (4) и после родов (5)

Для оценки влияния сроков гестации на судорожную активность тестовые раздражения предъявляли на второй и третьей неделе беременности. Результаты опытов показали, что к концу второй недели беременности происходило резкое снижение продолжительности судорожной ЭЭГ активности (от  $88,2 \pm 5,6$  сек. до  $51,2 \pm 6,6$  сек.). В это же время поведенческая судорожная активность, в среднем, снижалась до  $1,96 \pm 0,4$  уровня ( $p < 0,01$ ). (рис 1.3 и 2.3). К концу 3 недели (рис 1.4 и 2.4) вышеупомянутая тенденция к снижению судорожной активности продолжалась. А именно, по сравнению с тестовыми раздражениями продолжительность ЭЭГ судорожной активности снижалась от  $88,2 \pm 5,6$  сек. до  $34,2 \pm 7,2$  сек. ( $p < 0,01$ ), а поведенческая судорожная активность от  $3,72 \pm 0,2$  до  $2,28 \pm 0,3$  уровня ( $p < 0,05$ ).

Эпилептическая активность значительно подавляется во время беременности (на II и III неделе). Данные изменения касаются как поведенческих проявлений судорожной активности, так и ЭЭГ эпилептической активности. Таким образом, беременность препятствует генерализации судорожной активности.

После родов продолжительность ЭЭГ судорожной активности увеличилась от  $34,2 \pm 7,2$  сек. до  $77,4 \pm 6,9$  сек. и достигла уровня активности, наблюдаемой у животных с темпоральной эпилепсией до беременности ( $88,2 \pm 5,6$  сек.). Поведенческая судорожная активность также увеличивалась и достигала уровня до беременности (рис 1.5 и 2.5).

На основе полученных данных можно предположить, что во время беременности происходит активация тех механизмов, которые влияя на развитие и генерализацию судорожной активности, блокируют ее. Экспериментальные и клинические данные указывают, что в этой связи значительную роль, по всей вероятности, играет индекс эстроген/прогестерона, так как данные гормоны имеют разнонаправленное действие на судорожную активность. По этой же причине изменения уровня прогестерона и эстрадиола во время беременности вызывает дополнительные сложности для профилактики эпилепсии у пациентов.

Вышеуказанные исследования ЭЭГ и поведенческих коррелятов темпоральной эпилепсии подтверждают, что во время беременности повышение уровня прогестерона изменяет чувствительность, пластичность, плотность и экспрессию ГАМК-ергических рецепторов в некоторых корковых и лимбических структурах [7]. Под воздействием прогестерона увеличивается ГАМК-ергическая активность, что в различной степени подавляет эпилептическую картину [4].

Работа выполнена при поддержке Грузинского национального научного фонда (ГННФ) Грант-GNSF/ST 07/6-238.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Frye CA. Hormonal influences on seizures: basic neurobiology. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83: 27-77.
2. Goddard G., McIntyre D., and Leech C. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.* 1969; 25: 295-330.
3. Moritomo K., Fahnertock M., Racine R. Kindling and status epilepticus models of epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 2003; 73: 1-60.
4. Nanobashvili Z.I., Chachua T.R., Nanobashvili A.Z., Bilanishvili I.G., Lindvall O., Kokaia Z.G. Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. *Experimental Neurology* 2003; 181(1): 224-230.
5. Racine R. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 1972; 32: 281-294.
6. Reddy D. Kim H., and Rogawski M. – Neurosteroid withdrawal model of Progesterone catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 328-336.
7. Reddy D., Rogawski M. Enhanced anticonvulsant activity of neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 337-344.
8. Wang M., Backstrom T., Sundstrom I., Wahlstrom G., Olsson T., Di Zhu., Johansson I., Bjorn I., Bixo M. Neuroactive steroids and central nervous system disorders. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2001; 46: 421-459.

## SUMMARY

### MECHANISMS INVOLVED IN ANTICONVULSIVE EFFECT OF PREGNANCY IN AN ANIMAL MODEL OF EPILEPSY

**Nanobashvili Z., Chachua T., Bukia N., Butskhrikidze M., Machavariani L.**

*I. Beritashvili Institute of Physiology, Department of Neurophysiology*

Interrelation between pregnancy and epilepsy is one of the pressing problems of current neurology. Those mechanisms, which suppress or amplify the seizure reactions in pregnancy, have not been yet determined experimentally. Investigation of the interrelation between the epileptic fits and pregnancy in women is complicated by the bioethical considerations, as well as by the antiepileptic therapy. Therefore, in order to solve this problem, an implementing the animal models seems expedient; moreover that this problem is scarcely investigated so far.

The goal of present work was investigation of impact of gestation and the postpartum period on initiation and development of convulsive reactions in the experimental animal model.

Epileptic reactions were significantly suppressed during gestation (2 and 3 weeks). The data on the changes are concerned behavioral reactions and EEG seizure activity.

Therefore, generalization of the seizure activity is blocked during pregnancy.

**Key words:** kindling, seizure, pregnancy, rat.

## РЕЗЮМЕ

### МЕХАНИЗМ АНТИКОНВУЛЬСИВНОГО ВЛИЯНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ

**Нанобашвили З.И., Чачуа Т.Р., Букия Н.Г., Буцхри-  
кидзе М.П., Мачавариани Л.И.**

*Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, отдел  
нейрофизиологии*

Взаимосвязь между беременностью и эпилепсией является одной из актуальных проблем неврологии. Экспериментально не установлены механизмы, подавляющие или усиливающие судорожные реакции

во время беременности. Изучение роли фактора беременности на развитие и течение эпилептических припадков осложняют проблемы биоэтического характера; важное значение имеет также влияние предшествующей терапии больных антиэпилептическими препаратами.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния беременности и послеродового периода на возникновение и развитие судорожных реакций в эксперименте на крысах. В результате исследования установлено, что эпилептические реакции значительно подавлялись во время беременности (на II и III неделе). Данные изменения наблюдались как в виде поведенческих проявлений судорожной активности, так и в виде ЭЭГ эпилептической активности. Таким образом, во время беременности блокируется генерализация судорожной активности.

\* \* \*