

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 5 (170) Май 2009

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (170) 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

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) 54 24 91, 995(32) 22 54 18, 39 47 82,

Fax: +995(32) 53 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com; gmn@caucasus.net

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

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, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 54-24-91
995 (32) 22-54-18
995 (32) 39-47-82
Fax: 995 (32) 53-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საყურადღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 35მ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი Times New Roman (Кириллица); შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი სტატიით. ფაილი დაასათაურეთ ლათინური სიმბოლოთი.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 5 გვერდზე ნაკლებსა და 10 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეს ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს. ცხრილები, გრაფიკები – დაასათაურეთ.

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული და ტუშით შესრულებული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით. თითოეული სურათის უკანა მხარეს ფანქრით აღნიშნეთ მისი ნომერი, ავტორის გვარი, სტატიის სათაური (შემოკლებით), სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები. სურათების წარწერები წარმოადგინეთ ცალკე ფურცელზე მათი N-ის მითითებით. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Начкепиа М.А., Ахаладзе В.М. (Архимандрит Адам), Копалиани А.Д., Беселия К.В., Нуралидзе К.Ю., Лекиашвили З.А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ.....	7
Агаханян Н.В., Тер-Аветикян З.А., Мкртчян М.Э. ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН.....	14
Japaridze Sh., Lomidze L., Jashi M., Kekelidze I., Gegenava Kh. OTOSCLEROSSES SURGERY: APPROACHES, PROFITS AND COMPLICATIONS.....	17
Шахбазов Ш.Г. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.....	19
Татишвили Н.Г., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.В. ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПУЛЬПИТОВ И ПЕРИОДОНТИТОВ.....	24
Татишвили Н.Г., Ивериели М.В., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛАЗЕРНЫХ АППАРАТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.....	27
Погосян Ю.М., Арутюнян А.А., Погосян А.Ю., Лалаян Б.К. ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВОСПОЛНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПЕРИОДОНТИТОВ.....	30
Chkonia E., Kenchadze V. OVERVIEW OF REFERRALS TO MENTAL HEALTH SERVICES IN GEORGIA.....	35
Зубадалашвили Н.Г., Махвиладзе М.А., Диасамидзе М.Т., Абулашвили Н.Н. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЛАКТО-С И ЛИНЕКС ПРИ КИШЕЧНОМ ДИСБАКТЕРИОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО СЛЕПОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
Беридзе Л.Р., Кацитадзе А.Г., Кацитадзе Т.Г. КРИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМОДЕКОЗА КОЖИ.....	43
Фероян Э.В., Кокаиа Л.Э., Сулаберидзе Г.Д. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ШЕЙНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА.....	46
Махмудова С.Ю. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ АЛЬВЕОЛИТАМИ ЛЕГКИХ.....	49
Махмудова С.Ю. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С ЭКЗОГЕННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ И ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ АЛЬВЕОЛИТАМИ.....	54
Мтварелидзе З.Г., Квезерели-Копадзе А.Н., Квезерели-Копадзе М.А. МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ, ВИТАМИН В ₁₂ -ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	57
Джавадов С.С., Сулейманова Т.Х. CANDIDA – КОЛОНИЗАЦИЯ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ТРАКТА И РАЗВИТИЕ СИСТЕМНОЙ КАНДИДА – ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЛЕЙКЕМИЕЙ.....	61

Антелава Н.А., Габуня Л.Ю., Гамбашидзе К.Г., Пхаладзе Н.Г., Арзиани Б.А. ВЛИЯНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ, ОБЛАДАЮЩИХ РАЗЛИЧНЫМИ СВОЙСТВАМИ, НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	64
Шарикадзе В.В., Гонгадзе Н.В. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКТИНОВ В ИММУНОДИАГНОСТИКЕ И ГЕННОЙ ТЕРАПИИ	68
Бекая Г.Л., Квачадзе И.Д., Пруидзе М.В., Сакварелидзе З.А., Хуцишвили К.В. АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ СВОЙСТВО НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЯДЕР ТАЛАМУСА.....	72
Kipiani E. TIMING OF ACTION POTENTIALS AND INPUT CURRENTS IN PERISOMATIC AND TRILAMINAR INTERNEURONS DURING KAINATE INDUCED GAMMA OSCILLATIONS IN MICE CA1 HIPPOCAMPUS	75
Khimshiashvili N., Tsagareli Z., Shishniashvili T., Gogiashvili L. ULTRASTRUCTURAL AND MOLECULAR - BIOLOGICAL FEATURES OF INFLAMMATORY - DESTRUCTIVE PROCESSES IN PATHOLOGY OF PARODONTAL COMPLEX IN CHILDREN.....	80
Китенишвили Д.В. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ПРОЦЕССОВ МОРФОГЕНЕЗА КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ	83
Grigolia D., Beriashvili R., Kilasonia B. MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TISSUE DAMAGES FROM ELECTRICAL CONTACT	88
Vadachkoria Z., Dzidziguri L., Bakuradze E, Dzidziguri D. THE POSITIVE EFFECTS OF MIDAZOLAM ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF WHITE RAT BRAIN CELLS IN CONDITIONS OF HALOTHANE ANESTHESIA.....	91
Адеишвили-Андгуладзе Л.В., Махарадзе Р.В., Курцикидзе М.Ш., Абуладзе Н.Б., Габуня К.У. ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ, ФАРМАКОКИНЕТИКИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРОПОФОЛА (ОБЗОР).....	95
Barbakadze M., Chkhetiani M., Nebieridze N., Mariamidze M., Koreli A. ANIMAL MODEL OF REACTIVE DEPRESSION: ALL IN TWO.....	101
Нанобашвили Н.В., Лобжанидзе М.И. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В ГРУЗИИ	105
Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ	110

НАУКА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК
АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТО-КОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Начкепия М.А., Ахаладзе В.М. (Архимандрит Адам),
Копалиани А.Д., Беселия К.В., Нуралидзе К.Ю., Лекиашвили З.А.

Национальный центр интервенционной медицины Западной Грузии им. акад.З. Цхакая

Национальный центр интервенционной медицины Западной Грузии один из четырех центров в Грузии, где выполняются кардиохирургические операции: аорто-коронарное шунтирование (АКШ) и протезирование клапанов сердца. Отделение кардиохирургии функционирует с апреля 2006 года. За это время проведено 336 операций, из них 116 без искусственного кровообращения (ИК). Как известно, ИК остается антифизиологической процедурой, которая характеризуется рядом специфических осложнений как со стороны сердца, так и других органов и систем. Весьма частыми осложнениями являются психоневрологические, коагулопатические кровотечения, осложнения со стороны легких [3,5,11,22,23]. Поиск альтернативных методов обеспечения прямой реваскуляризации сердца привел к развитию такого направления, как операции АКШ на работающем сердце [2,9,15,39]. В начале операции АКШ выполнялись лишь при одно- или двухсосудистых поражениях коронарных артерий; в настоящее время отмечается увеличение числа пациентов с многососудистыми поражениями и тяжелыми сопутствующими заболеваниями оперированных с хорошими результатами, что связано с разработкой специальных эпикардиальных стабилизаторов, обеспечивающих оптимальное операционное поле хирургу для наложения высококачественного анастомоза [2,8,9]. Обеспечение адекватного коронарного кровотока осуществляется поддержанием стабильной системной гемодинамики, сердечного выброса, артериального давления во время основного шунтирующего этапа операции [21,28]. На изменения гемодинамики оказывают влияние такие факторы, как конфигурация сердца и соотношение его полостей с магистральными сосудами, функциональное состояние аортального клапана, тип эпикардиального стабилизатора, степень кардиомегалии и левожелудочковой недостаточности, проходящая ишемия миокарда и т.д. Быстро меняющиеся условия, вследствие хирургических манипуляций на сердце, диктуют необходимость тщательного мониторинга и активной фармакологической поддержки гемодинамики пациента [11,21]. Операции коронарного шунтирования, выполняемые на работающем сердце,

требуют многокомпонентного анестезиологического пособия, обеспечивающего адекватную глубину анестезии, гемодинамическую стабильность, высокий уровень анальгезии, защиту от операционного стресса, профилактику интраоперационной ишемии миокарда, сохранение функции жизненно важных органов и систем [38]. Кроме того, уменьшение инвазивности коронарной хирургии предъявляет новые требования к анестезии; в частности, обеспечение ранней активизации больного в послеоперационном периоде, сокращение сроков пребывания больного в реанимационном отделении и пребывания в госпитале в целом [1,6,12,17,20,35,36]. Многие авторы указывают на целесообразность максимально раннего прекращения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для улучшения реабилитации больных и снижения частоты легочных осложнений. Они отмечают, что ранняя экстубация трахеи является значимым фактором экономии, снижения послеоперационных осложнений и увеличения числа операций [18,24,25]. В настоящее время единых рекомендаций о способах анестезиологического обеспечения операции АКШ на работающем сердце не существует. В мировой практике широко используются методы общей анестезии с применением фентанила, пропофола и изофлюрана. Однако, их применение при операциях на работающем сердце остается недостаточно изученным. Для проведения общей анестезии, наряду с традиционной тотальной внутривенной анестезией (ТВА) с использованием фентанила и пропофола, нами был применен изофлюран, который является “золотым стандартом” ингаляционной анестезии.

Целью исследования явилась сравнительная характеристика влияния на гемодинамику и кислородтранспортную функцию методик тотальной внутривенной анестезии с использованием фентанила и пропофола и ингаляционной анестезии с использованием изофлюрана при операциях аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце.

Материал и методы. В зависимости от метода анестезиологического обеспечения все пациенты

были разделены на две группы: I группа - пациенты, которых оперировали в условиях ТВА на основе пропофола и фентанила (14 пациентов). II группа - пациенты, которых оперировали в условиях общей ингаляционной анестезии на основе изофлюрана (12 пациентов).

Нами обследованы 26 пациентов. По выраженности сердечной недостаточности больные относились к III функциональному классу 55% и 56% и IV функ-

циональному классу 45% и 44% соответственно по группам (NYHA). У многих имелись сопутствующие заболевания, такие как хронические неспецифические заболевания легких (21,6%), артериальная гипертензия (41,8%), ожирение (28,4%), сахарный диабет (32,8%), перенесенный инфаркт миокарда (62,5%). Распределение больных по возрасту, весу, наличию сопутствующих патологий, тяжести и объему оперативного вмешательства представлено в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных I и II групп

Показатель	I группа (n=14)	II группа (n=12)
Возраст	63,4±7,6	66,1±7,3
Пол (м/ж), %	79/21	75/25
Масса тела, кг	82,4±15,6	85,1±12,7
Функциональный класс III	55%	56%
Функциональный класс IV	45%	44%
Фракция изгнания (ср.)	44,2±8,4	46,2±5,2
Количество шунтов	2,7±0,4	2,75±0,6

Как видно из таблицы 1, пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по всем основным показателям, а именно по возрасту, полу, массе тела, объему выполненного оперативного вмешательства, а также по резервам миокарда (контракtilная способность) - фракция выброса - 44,2% и 46,2%. Анализ исходного состояния пациентов обеих групп выявил, что более 62,5% из них перенесли один или более инфарктов миокарда. На момент операции более чем у 20% пациентов отмечалась клиника острой коронарной недостаточности, потребовавшая неотложной операции АКШ. Более чем у 84% больных обеих групп к моменту операции была выявлена различная сопутствующая патология, имеющая прямое отношение к риску операционного лечения. Таким образом, мы вправе отнести пациентов в данном исследовании к группе анестезиологического риска в полном соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов и Американской сердечной ассоциации.

Все пациенты проходили необходимую предоперационную подготовку (кроме острых случаев) и были обследованы по общепринятой в клинике схеме.

У всех пациентов применяли методы премедикации и вводного наркоза, используемые в отделении анестезиологии нашей клиники, и включающие в себя внутримышечное введение 10 мг морфина 10 мг димедрола за 40 мин. до операции. Интубацию производили после в/в введения ардуана 0,1 мг/кг, мидазолама 0,2мг/кг и фентанила 5 мкг/кг. У пациентов I группы

анестезию поддерживали в/в введением пропофола через шприцевой дозатор 2-4 мг/кг/час и дробным введением фентанила 5 мкг/кг/час. У пациентов II группы анестезию поддерживали ингаляцией изофлюрана 1,2-2,0б%/1-1,6 МАК/и теми же дозами фентанила как в первом случае. ИВЛ проводили наркозным аппаратом "Primus" фирмы "Drager" (Германия) в режиме нормовентиляции по low flow anesthesia, т.е. до 1 л/мин кислородно-воздушной смесью с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси Fi O₂ – 50%. Параметры для респираторной поддержки выбирали в соответствии с массой тела, возрастом пациента, дооперационными показателями функции внешнего дыхания и исходя из дыхательного объема Vt-8 мл/кг.

Исследования проводили на следующих этапах исследования: I этап - после индукции; II этап - после стернотомии; III этап- после I дистального анастомоза; IV этап – после II дистального анастомоза; V этап – после III дистального анастомоза; VI – этап – конец операции.

Интраоперационный мониторинг гемодинамики и газообмена включал определение артериального давления (АД) прямым методом в лучевой артерии, центрально-венозного давления (ЦВ), пульсоксиметрию, ЭКГ, центральную и периферическую температуру. Среднее давление в правом предсердии (СДПП), легочной артерии (ДЛАСр), давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) и сердечный выброс (СВ) определяли посредством термодилуционного катетера Свана-Ганса ("Baxter", "Agrow",

США). По общепринятым формулам вычисляли сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), индексы ударной работы левого желудочков (ИУРЛЖ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), доставку, потребление и коэффициент утилизации кислорода. Рассчитывали содержание кислорода в артериальной и венозной крови (CaO_2 и CvO_2). Определяли содержание гемоглобина и гематокрита, параметры кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газов артериальной и венозной крови, содержание К и Na с помощью анализатора "I-STAT-1" (США). Параметры дыхания, концентрацию кислорода во вдыхаемой и выдыхаемой смеси (FiO_2 и FeO_2), данные капнометрии (et CO_2) определяли посредством электронных датчиков респиратора "Primus". Газовый состав дыхательного контура и концентрацию анестетиков определяли посредством встроенного многофункционального монитора "Varog", установленного на наркозно-дыхательном аппарате "Primus".

Данные обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента. Межгрупповые различия считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В настоящее время огромный интерес для исследователей представляет дифференцировка двух состояний миокарда: дисфункции сократимости миокарда после кратковременной ишемии - "оглушенный миокард" - станинг (stunned myocardium) и пролонгированной постишемической дисфункции (спящий миокард-hibernating). Феномен «оглушения» [10,14,19,32] встречается не так уж редко после ревазуляризации миокарда, однако сократимость такого миокарда, как правило, восстанавливается. При этом «поврежденные» участки миокарда являются гипо- и акинетичными, но сохраняют определенный уровень метаболизма и резерв сократимости [4]. Термин «предварительная подготовка миокарда» (прекондиционирование-*preconditioning*) [31] отражает феномен резистентности миокарда, однажды уже подвергшегося воздействию преходящей ишемии, к последующим тяжелым ишемическим эпизодам. Это состояние отражает феномен увеличенной толерантности к повторному оглушению [13], что имеет огромное значение для послеоперационного периода, т.к. оглушенный миокард усугубляет сердечную недостаточность, однако сократительная способность такого миокарда восстанавливаема [4]. Исходя из этого, появились работы, посвященные вопросу защиты миокарда от ишемических повреждений при кардиохирургических операциях с помощью метода preconditionирования миокарда [7]. Суть данного метода заключается в повышении устойчивости кардиомиоцитов к ишемии в

ответ на какой-либо стимул (кратковременная ишемия или фармакологический агент). В зависимости от используемого стимула различают ишемическое и фармакологическое preconditionирование. Ишемическое preconditionирование миокарда достигается с помощью кратковременной (5 мин.) остановки коронарного кровотока с последующей реперфузией [7,30,34]. Фармакологическое preconditionирование миокарда - повышение устойчивости кардиомиоцитов к ишемии в ответ на применение определенных препаратов, к которым, в первую очередь, относятся галогенсодержащие анестетики [7,33]. По данным некоторых авторов [7] различий между группами, в которых применялся севофлюран и изофлюран, не обнаружено и их применение в равной степени способствует развитию эффекта фармакологического preconditionирования миокарда. По данным некоторых авторов наиболее яркий гемодинамический эффект галогенсодержащих анестетиков - снижение АД на 25% при Fi 1 МАК, характерно для галотана, энфлюрана и изофлюрана, что объясняется как снижением производительности сердца за счет прямой депрессии сократимости, так и тонуса сосудов. Для галотана и, особенно, энфлюрана ведущим механизмом признается падение минутного объема кровообращения, для изофлюрана характерно снижение общего периферического сопротивления. Оказывая прямое кардиодепрессивное действие, галотан, энфлюран и изофлюран уменьшают совершаемую сердцем работу, оказывая, таким образом, кардиопротективное действие. С точки зрения механической эффективности сердца, соотношение кардио- и вазотропного эффектов изофлюрана оказывается более выгодным, чем у галотана, который в большей степени угнетает сократимость, чем увеличивает эластичность артерий, тогда как у изофлюрана эти эффекты выражены пропорционально. Расслабление коронарных артерий при назначении изофлюрана опережает снижение артериального давления. Вазодилататорный эффект галогенсодержащих анестетиков в невысоких концентрациях характеризуется существенной зависимостью от дозы, тогда как глубокая анестезия вызывает резкое генерализованное расширение артериол и венул. Градация выраженности вазодилатирующего эффекта выглядит как изофлюран > энфлюран > галотан.

В настоящее время хирурги реже встречаются со значительной гемодинамической нестабильностью во время многососудистых шунтирований, что обусловлено усовершенствованием анестезиологического и хирургического подходов, которые позволяют в наименьшей степени нарушать функцию сердца и использовать вспомогательные методы защиты гемодинамики [3].

Результаты наблюдения параметров гемодинамики на этапах исследования у пациентов I и II групп представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели параметров гемодинамики на различных этапах исследования

Показатель	Группа	Этапы исследования					
		I этап	II этап	III этап	IV этап	V этап	VI этап
Ад _{ср.} (мм. рт.ст.)	I	87,2±4,9	87,4±5,2	80,2±4,2	78,7±5,3	76,8±4,9	76,7±3,9
	II	84,8±3,9	85,4±4,6	80,7±4,4	79,1±5,1	77,0±4,8	78,5±4,2
ЧСС (мин.)	I	72,8±4,6	73,8±5,7	74,8±5,6	85,1±6,9	81,2±6,6	81,6±6,2
	II	70,7±4,2	72,8±4,5	75,5±5,2	82,2±5,8	81,5±5,7	79,8±6,1
МОС (л/мин.)	I	4,2±0,5	4,7±0,6	4,6±0,6	4,4±0,8	4,5±0,9	5,7±0,7
	II	4,5±0,4	4,6±0,6	4,4±0,4	4,2±0,7	4,5±0,7	5,2±0,6
СИ (л/мин/м ²)	I	2,1±0,2	2,4±0,3	2,3±0,3	2,1±0,4	2,4±0,4	2,8±0,5
	II	2,2±0,3	2,3±0,4	2,2±0,4	2,1±0,5	2,2±0,4	2,6±0,5
УО (мл)	I	59,8±6,7	65,0±7,4	58,5±5,9	54,1±6,7	62,8±8,0	68,8±6,8
	II	64,2±4,2	63,8±5,3	58,6±5,7	51,2±6,2	55,5±6,5	65,8±7,1
УИ (мл/м ²)	I	29,5±2,8	31,8±2,9	31,1±3,9	25,5±3,1	29,8±3,8	34,0±4,0
	II	31,4±3,2	31,9±3,4	29,3±2,8	25,6±3,0	27,1±2,7	32,9±4,1
ОПСС (дин см-5)	I	1535±38	1416±27	1434±51	1585±55	1410±62	1176±52
	II	1315±42	1304±36	1273±45	1314±38	1191±35	1046±34
ИУРЛЖ (г м/м ²)	I	30,1±4,7	33,1±6,2	28,6±5,0	23,1±5,7	26,6±5,8	28,8±5,4
	II	31,2±4,2	32,6±4,5	27,6±5,5	23,8±6,1	24,6±5,2	29,6±4,8
DO ₂ (л/мин м ²)	I	593±25	628±32	593±45	569±50	668±51	658±60
	II	660±32	677±35	643±41	609±28	660±45	678±50
O ₂ (л/мин м ²)	I	150±19	191±16	190±16	174±13	211±17	198±21
	II	150±18	154±20	140±21	137±15	150±23	149±25
КуO ₂ (%)	I	25,2±0,8	30,4±0,3	32,0±0,7	30,5±0,1	31,6±0,1	30,0±0,2
	II	22,7±0,1	22,7±0,2	21,7±0,2	22,5±0,1	22,7±0,3	21,9±0,2

Анализ параметров гемодинамики ни на этапе вводной анестезии, ни после этапа стернотомии статистически достоверных различий не выявил. У пациентов I группы снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) после введения пропофола является следствием торможения барорецепторного рефлекса и угнетения симпатического тонуса. Фентанил также может вызвать замедление работы сердца вследствие ваготонического эффекта.

Формирование дистальных анастомозов сопровождается смещением сердца и давлением на него стабилизатора. Это закономерно приводит к изменениям параметров гемодинамики.

При наложении первого дистального анастомоза между левой внутренней грудной артерией (Left internal thoracic artery) и передней нисходящей артерией (LAD-Left anterior descending) сердце незначительно смещают кпереди путем подкладывания салфетки. Изменения гемодинамики имеют место при использовании стабилизатора, который меняет геометрию левого желудочка. Уменьшение размеров левого желудочка является результатом прямого давления эпикардального ста-

билизатора на переднюю стенку и верхушку левого желудочка. Происходит незначительное снижение АД, СИ, ударного объема (УО) и ИУРЛЖ в обеих группах. Доставка, потребление и утилизация кислорода остаются в пределах нормы, что указывает на достаточную глубину анестезии и отсутствие нарушения гемодинамики (III этап исследования).

После выполнения анастомоза и после реперфузии показатели гемодинамики возвращаются к исходным значениям. Это касается центральной гемодинамики, особенно ФВЛЖ, СИ и УО. В конце операции все ранее отмеченные гипокинетические области в миокарде левого желудочка исчезают и региональные движения стенок возвращаются к исходному уровню.

При шунтировании диагональных артерий (DB-diagonal branch) сердце в большей степени поворачивается вправо, вокруг вертикальной оси. При этом наблюдается умеренное ухудшение показателей гемодинамики малого круга кровообращения. Происходит снижение АД, УО и УИ, ИУРЛЖ. Снижение УИ на этом этапе является результатом как иммобилизации сердца, так и ухудшения венозного возврата. Одним из основных

механизмов компенсации является достоверное увеличение ЧСС. Таким образом, СИ на основном этапе операции не претерпел достоверных изменений.

Наиболее значительные изменения гемодинамики происходят во время накладывания анастомоза на боковую и заднюю поверхности сердца, когда происходит уменьшение наполнения желудочков с повышением ЦВД, появлением регургитации крови на митральном и трикуспидальном клапанах. Снижение сердечного выброса происходит за счет лево- и правожелудочковой дисфункции и наиболее выражено при смещении сердца из перикарда во время реваскуляризации огибающей артерии. Снижение АД при дислокации сердца может быть уменьшено повышением преднагрузки сердца путем наклона пациента на 30°, т.е. положением Тренделенбурга. Системная гипотензия может быть вызвана нарушением выброса правого желудочка ввиду компрессии правого предсердия и правого желудочка при смещении и повороте сердца. Сердечный выброс нормализуется если головной конец опустить вниз, однако может встать необходимость дополнительного введения растворов и вазоконстрикторов для повышения преднагрузки и сохранения сердечного выброса. Если восстановление адекватной гемодинамики невозможно с применением вышеперечисленных методов, смещение сердца должно быть прекращено и дополнительная инотропная поддержка потребуется для поддержания сердечно-сосудистой стабильности во время следующего маневра. При шунтировании правой коронарной артерии (RCA- right coronary artery) и ее ветвей верхушка сердца выводится наружу, при этом сохраняется положение Тренделенбурга и стол ротируется налево для улучшения обзора операционной раны. Имобилизация артерии достигается путем наложения стабилизатора и прямого надавливания на левый желудочек. СИ и УО при этом достоверно сни-

жаются, снижается АД и давление легочной артерии (ДЛА), повышается ЦВД, увеличивается ЧСС, однако этот период является гемодинамически более благоприятным. Гемодинамика при этом поддерживается за счет повышения сосудистого сопротивления. В этом положении среднее артериальное давление снижается незначительно, приблизительно, на 10%. Систолическое АД должно поддерживаться на уровне не ниже 100 мм рт.ст. Высокое АД повышает риск аортальной диссекции, когда наложен боковой зажим на аорту при выполнении проксимальных анастомозов. По данным Mathison M. et al. [3], у пациентов со сниженной фракцией выброса (<40%) имеется тенденция к более резкому снижению среднего артериального давления и сердечного выброса при шунтировании боковой и задней поверхностей сердца. При работе на передней поверхности сердца показатели АД и СВ изменяются незначительно. В настоящее время, развитие концепции ранней экстубации после кардиохирургических вмешательств определяется тремя основными предпосылками - клинико-физиологическими, экономическими и социальными [12]. Клинико-физиологические предпосылки подразумевают стремление клиницистов как можно быстрее после операции восстановить естественные механизмы ауторегуляции и вернуть все системы организма в физиологические рамки. К экономическим предпосылкам следует отнести поиск путей снижения материальных затрат на обеспечение хирургического процесса, а, в частности, уменьшить время пребывания больного в дорогостоящем отделении реанимации и, вообще, в клинике. Социальные предпосылки подразумевают возрастающую потребность в операциях, особенно АКШ.

В таблице 3 показано распределение пациентов в каждой из исследуемых нами групп в зависимости от длительности послеоперационной ИВЛ.

Таблица 3. Длительность послеоперационной ИВЛ по группам (M±m)

Показатель	I группа (n=14)	II группа (n=12)
Время послеоперационной ИВЛ, часы	4,4±1,2	4,8±1,5
Число больных, экстубированных в течение 3-х часов	10	8
Число больных с п/о ИВЛ более 6-и часов	2	3

Рядом исследователей установлено, что ранняя экстубация больного уменьшает степень травматического повреждения дыхательных путей легких, снижает вероятность развития различных легочных осложнений (пневмонии, ателектазирование), на фоне спонтанного дыхания улучшается функция сердечно-сосудистой системы. Важным является фактор уменьшения дискомфорта пациента, обусловленного нахождением интубационной трубки в трахее и проведением ИВЛ. Ранняя экстубация, в значительной степени, снижает долю

расходов клиники и позволяет уменьшить нагрузки персонала отделения реанимации [12,16,26,27,29,37,40].

Ранняя экстубация является одним из достижений хирургии работающего сердца, следовательно, поддержание нормотермии является весьма значимым. Температура в операционной может быть повышена, голова пациента должна быть накрыта, пациента можно укутать в теплый водный матрац. Инфузионные растворы должны нагреваться до температуры тела.

Таким образом, улучшение техники реваскуляризации миокарда на работающем сердце, а также методов защиты миокарда позволяют удачно провести полную реваскуляризацию у больных, которым возможно исключить ИК и глобальную ишемию миокарда.

Выводы:

1. Применяемые нами методики анестезии: ТВА с использованием пропофола и фентанила, и общей ингаляционной анестезии с использованием изофлюрана позволяют, при стабильных показателях гемодинамики и кислородтранспортной функции, обеспечить адекватную анестезиологическую защиту операции АКШ на работающем сердце.
2. У пациентов которым проводились операции АКШ на работающем сердце, течение основного этапа операции характеризовалось умеренным нарушением гемодинамики, прежде всего, за счет позиционных изменений и иммобилизации сердца. Эти нарушения не приводили к ухудшению кислородтранспортной функции и полностью устранялись в восстановительном периоде.
3. Методики анестезии с использованием пропофола, изофлюрана и низких доз фентанила (5-7 мкг/кг/ч) позволяют уменьшить время ИВЛ, обеспечить раннюю (до 6-и часов) и безопасную экстубацию и сократить сроки пребывания больных в реанимационном отделении при операциях аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алферов А.Б. М.: 1997.
2. Бокерия Л.А. Минимально инвазивная хирургия сердца-М.: 1998.
3. Баялиева А.Ж. Вестник интенс.терапии 2007; 1 (4):50-54.
4. Беленков Ю.Н. Русский мед. журнал 2000; 8 (17): 685-699.
5. Гордеев М.Л. Пути оптимизации операции прямой реваскуляризации миокарда у больных высокой степени риска-СПб: 2001.
6. Еременко А.А.,Зюляева Т.П. Анестезиол. и реаниматол. 2008; 5 (2):17- 20.
7. Задорожный М.В., Яворовский А.Г. Анестезиол.и реаниматол. 2005; 8: 4-8.
8. Карпун Н.А. Общая анестезия при хирургическом лечении ишемической болезни сердца. М.: 1999.
9. Михеев А.И. и др.Операции на коронарных артериях на работающем сердце без искусственного кровообращения у больных с ишемической болезни сердца. М.: 2000.
10. Некрасова И.А., Никитин Е.И. Вестник интенс. терапии 2001; 3: 44.
11. Рубинчик Б.Е. и соавт. Анестезиол. и реаниматол. 2002; 5: 44-49
12. Яворовский А.Г., Трекова Н.А. Анестезиол. и реаниматол. 2005; 2: 13-17.
13. Abd-Elfattah A.S., Ding M. J. Cardiac.Surg. 1993;-8 (2): 257-261.
14. Appleyard R.F.,Cohn L.H. J. Cardiac. Surg. 1993; 8 (2): 316-324.

15. Buffolo E.,Gerola L.R. Int. J. Cardiol. 1997: 89-93.
16. Chang J., Pillai R., Fisher A.et al. Br. heart J. 1992; 68: 430-433.
17. Cheng D.,Karski J.,Peniston C.et al. Anesthesiology 1996; 85: 1300-1.
18. Chong J.,Greibenek C., Sinclair M. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1993; 7: 137.
19. Cooley D.A.,Reul G.L.,Wukasel D.C. Amer. J. Cardiol. 1972; 29: 575-577.
20. Engelman R., Rousou J., Flack J. et al. Ann.Thorac.Surg.1994; 58: 1742-46.
21. Fernando G. J. Cardiothorac.Vasc.Anesth. 2000; 14; 5.
22. Gebhard M.M. Z.Kardiol. 1987; 76:115-129.
23. Ghali W.A., Quan H., Brant R. Canad. Med. Assoc. J. 1998; 159 (1): 25.
24. Higgans T. J. Cardiothorac.Vasc.Anesth. 1998; 9: 238-443.
25. Higgans T. et al. JAMA 1992; 267: 2344-234.
26. Higgans T. J. Cardiothorac. Vasc.Anesth. 1992; 6: 488-493.
27. Higgans T., Estafanous F., Loop F. et al. JAMA 1992; 267: 2344-2348.
28. Mishra M., Mishra A. Sargery 2002; 16; 6.
29. Mochan R., Amsel B., Walter P. Cardiology 1992; 80: 215-225.
30. Murry C.E. et al. Circulation. 1986; 74: 1124-1136.
31. Murry C.E., Jenings R.B., Reiner K.A. Circulation 1986; 74: 1124-1136.
32. Qrech E., Jackson M. Br. Heart. J. 1994; 72: 94-95.
33. Warltier D.C., Wathiqui M.H. Anesthesiology 1988; 69: 552-565.
34. Reimer K.A., Murry C.E., Yamasawa I. et al. Am. J. Physiol. 1986; 251: 1306-1315.
35. Riedel B., Haw M., Hall G. et al. Anesthesiology 1997; 87; 826.
36. Royston D. J. Cardiothorac.Vasc. Anesth. 1998; 12 (6): 11-19
37. Shapiro B., Lichtenthal P. Ibid. 1993; 7: 135-136.
38. Sorbara C., Pittarello D. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1995; 9 (1): 18-23.
39. Tasdemir O., Vural K. J. Thorac. Cardiovasc. Sarg. 1998; 116: 68-73.
40. Tuman K., McCarthy R., March R. et al. Chest. 1992; 102: 36-44.

SUMMARY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF VARIOUS ANESTHETIC METHODS DURING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING CABG

Nachkepia M., Akhaladze V. (Father Adam, Archimandrite), Kopaliani A., Beselia K., Nuralidze K., Lekiasvili Z.

Z. Tskhakaia West Georgian National Centre of Interventional Medicine

During the last 10 years increase in the number of surgical centers developing the practice of off-pump heart surgeries has been noticed. Our medical centre, where 140 CABG surgeries have been performed, is one of the like. Such surgeries demand multicomponent anesthetic manual able

to provide adequate depth of anesthesia, hemodynamic stability, prevention of intraoperative myocardial ischemia, providing an early patient activation in a postoperative period. On the assumption stated above we suggest and compare two anesthetic methods - total intravenous anesthesia on the basis of Propofol and Phentanylum and inhalational anesthesia on the basis of Isoflurane for providing CABG Surgery. It has been detected that the anesthetic methods offered by us enable to provide an adequate anesthetic defence while performing CABG Surgeries in case of stable markers of hemodynamics and oxygen transfer functions. Mild hemodynamic disorders have been detected in the operation course first

of all at the expense of positional changes and heart immobilization. These disorders have not lead to the deterioration of oxygen transfer functions and have been totally eliminated in the recovery period. Worked-out anesthetic methods on the basis of Midazolam, Propofol, Isoflurane and low doses of Phentanylum (5-7 mcg/kg per hour) give a possibility to decrease the period of artificial lung ventilation, provides an early (less than 6 hours) and safe extubation for 86% of the patients and reduces their stay in a resuscitation unit as well.

Key words: Off-pump bypass surgery, off-pump heart surgeries, coronary artery bypass grafting (CABG), anesthesia.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Начкепия М.А., Ахаладзе В.М. (Архимандрит Адам), Копалиани А.Д., Беселия К.В., Нуралидзе К.Ю., Лекиашвили З.А.

Национальный центр интервенционной медицины Западной Грузии им. акад.З. Цхакая

За последние 10 лет отмечается увеличение числа хирургических центров, реализующих практику операции на работающем сердце. Одним из таких центров является Национальный центр интервенционной медицины Западной Грузии им. акад.З. Цхакая, где проведено 140 аортокоронарных шунтирований (АКШ) на работающем сердце. Эти операции требуют многокомпонентного анестезиологического пособия, обеспечивающего адекватную глубину анестезии, гемодинамическую стабильность, профилактику интраоперационной ишемии миокарда, раннюю активацию пациентов в послеоперационном периоде. Нами проведена сравнительная оценка методик анестезии - тотальной внутривенной анестезии с использованием пропофола и фентанила и ингаляционной анестезии с использованием изофлюрана для обеспечения операции АКШ на рабо-

тающем сердце. Сравнительный анализ результатов выявил, что предложенные нами методики анестезии позволяют при стабильных показателях гемодинамики и кислородтранспортной функции обеспечить адекватную анестезиологическую защиту операции АКШ на работающем сердце. В ходе операции выявлялись умеренные нарушения гемодинамики, прежде всего, за счет позиционных изменений и иммобилизации сердца. Эти нарушения не приводили к ухудшению кислородтранспортной функции и полностью устранялись в восстановительном периоде. Разработанные методики анестезии с использованием пропофола, изофлюрана и низких доз фентанила (5-7 мкг/кг/ч) позволяют уменьшить время ИВЛ, обеспечивают раннюю (до 6-и часов) и безопасную экстубацию и сокращают сроки пребывания больных в реанимационном отделении.

ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН

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

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

Известно, что все огнестрельные раны рассматриваются, как заведомо инфицированные. Источником инфекции является не ранящий снаряд, а кожа, серозные и слизистые оболочки, одежда и другие факторы загрязнения. Результаты лечения огнестрельных ран, несмотря на бурное развитие многих отраслей хирургии, остаются неудовлетворительными, что обусловлено действием стремительно совершенствующихся видов оружия и характера их разрушающего действия [10].

В настоящее время проблему заживления огнестрельных ран и лечения раневой инфекции следует рассматривать как сложный процесс между микроорганизмами и тканями макроорганизма. Введение в медицинскую практику антибиотиков не только не разрешило проблему хирургической инфекции, но и значительно осложнило ее [8,9].

За последние годы использование лазерного облучения ран получило широкое распространение. Имеется много сообщений об успешном его применении в хирургической практике [4,6,7]: анальгезирующий эффект, благотворное влияние на проницаемость клеточных мембран и уменьшение воспалительного отека, нормализацию энергетического процесса в тканях и регенерацию тканей [2,3]. Лазерное облучение активизирует кровообращение в зоне инфицированной раны, повышает фагоцитарную активность.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности лечения лазерным облучением лиц с поверхностными ранениями, не проникающими в полость, без повреждения костей и суставов и отдаленных результатов.

Материал и методы. Нами изучены истории болезни и амбулаторные карты 1080 пострадавших при локальных военных действиях, поступивших в приграничную Кафанскую районную больницу, поликлинику и лазарет для легко раненых за период 1991-2005 гг. У 26,8% отмечались пулевые раны, у 73,2% – осколочные. При первичной хирургической обработке ран использовалась, в основном, местная анестезия 0,5% раствором новокаина. Контроль за инфицированными ранами проводился посредством бактериологических и цитологических исследований. В зависимости от срока и метода оказания хирургической помощи раненые распределены нами на 3 группы.

I группа – 60% пострадавших, доставленных в первые 6 часов после получения раны. 70% из них проведена первичная хирургическая обработка (ревизия раны, удаление жидкой крови и сгустков, нежизнеспособных и разможенных тканей, гигиена и закрытие ран с помощью глухих швов с оставлением дренажей. Остальным 30% наложены сближающие края раны швы с дренированием ее полости.

II группу составили раненые, доставленные в сроки от 6 до 24 часов после получения раны (25%). Раненым этой группы после обработки окружности раны произведены ревизия, гигиена, иссечение нежизнеспособных тканей, наложены сближающие швы, дренирование полости. Заживление ран с гнойным воспалением - вторичным натяжением.

III группа – 15% раненых, получивших первую помощь на поле боя и обратившихся за медицинской помощью в более поздние сроки. Им произведена хирургическая обработка раны, наложена асептическая повязка, заживление - вторичным натяжением.

Нами изучалось влияние лазерного излучения при лечении огнестрельных ран, полученных во время локальных военных действий у 250-и пострадавших.

Лечение раны проводилось следующим образом: 106-и раненым с небольшими по размеру (3x4 см) осколочными ранами, лазерный луч применяли перед их первичной хирургической обработкой и в последующие дни во время перевязок.

144-ем раненым первичная хирургическая обработка ран проводилась общепринятым методом, но впоследствии наступило нагноение этих ран.

Гелий-неоновое облучение осуществляли прибором УЛФ-01 (Россия). Красные лучи направлялись с расстояния 30-50 см от поверхности раны, инфрокрасного диапазона, волна импульса - 0,63 мкм, частота - 50 Гц, мощность импульса - 20 мв, 180-360-секундной экспозицией. Длительность лечения - 5-6 сеансов.

В целях контроля над раневым процессом проводили клинические, биохимические, серологические, цитологические, гистологические исследования, бактериологические посевы гнойного отделяемого с поверхности ран на чувствительность к антибиотикам, динамическое прослеживание раневого процесса.

Полученные данные указывают, что 95% ран до первичной хирургической обработки были инфицированы патогенной микрофлорой; после санации раны лазерным лучом стерильность раневой поверхности достигала 90%, что увеличивало шанс наложения первичного глухого шва.

Результаты и их обсуждение. В клинико-экспериментальных исследованиях Попова В.А. [5] показано, что у 29% раненых первичная хирургическая обработка раны оказывалась нерадикальной, на 3-5-ые сутки в раневом канале развивался вторичный некроз, что диктовало необходимость повторной ревизии и хирургической обработки, вследствие чего в 4 раза уменьшилось число гнойных осложнений. Наши данные согласуются с вышеуказанными.

В I группе раненых с наложением глухого шва у 32% больных раны зажили первичным натяжением. У 50% образовался воспалительный инфильтрат. После снятия швов раненые получали консервативное лечение (тепловые процедуры, УВЧ, гелий-неоновую лазеро-, рассасывающую и физиотерапию). В случаях размягчения инфильтрата производилось вскрытие и дренирование полости (у каждого 5-го пациента).

У раненых II группы, в случае гладкого течения раневого процесса, с 3-4 дня начиналась экссудация в ране; после преодоления острого периода воспаления происходила организация сгустков фибрина путем прорастания с краев, васкуляризация и появление грануляционной ткани, что представляет восстановительный материал для заполнения дефекта и заживления раны. Эту ткань не следует повреждать, так как возможно вторичное инфицирование.

Раненым III группы при очищении раны, наличии мелкозернистой грануляции, отсутствии гнойных выделений накладывали вторичные швы, сроки индивидуальны (в пределах 10-20 суток).

Спустя год осмотрено 100 лиц с целью оценки окончательных результатов лечения. У 86 из них жалоб не было, у 14 наблюдались келоидные рубцы (4), контрактура (1), грыжа передней брюшной стенки (1), мышечная грыжа (1), у 7-и обнаружены рубцово-опухолевые образования на месте бывшей раны и инфильтрата. Этим пострадавшим сделаны операции: по поводу грыжи передней брюшной стенки (1), удалены 5 рубцово-опухолевых образований; у больных с лигатурными свищами: у одного обнаружена лигатура, поддерживающая гнойное отделяемое, у второго – металлический осколок (0,3 см). Гистологическое исследование наличие злокачественного новообразования не выявлено. У всех пострадавших отмечался благополучный исход.

В современных представлениях о заживлении ран образование отека вокруг воспалительного очага является способом защиты от проникновения микробов и токсинов в общий кровоток организма, тканево-коагуляционный вал и блокада микроциркуляции [1].

Наши данные согласуются с результатами других исследователей [1], о том, что несвоевременно оказанное лечение при огнестрельных ранениях и в некоторых случаях несовершенство методов их лечения могут вызвать осложнения в виде рубцово-опухолевых образований, которые во избежание косметических, психологических травм и с точки зрения онкологической настороженности следует удалять оперативным путем.

Таким образом, при первичной хирургической обработке огнестрельных ран наложение глухого шва не всегда оправдано. Очень часто после наложения глухого первичного и вторичного швов возникает воспалительный инфильтрат, нагноение раны. Воспалительный инфильтрат может уплотняться в виде рубцово-опухолевого образования, что требует оперативного вмешательства [1,3].

Результаты использования лазерного луча в сочетании с первичной хирургической обработкой раны и санацией раны лазерным лучом в последующие дни мы оценивали по характеру заживления ран.

У пострадавших нагноение после наложения глухого шва при первичной хирургической обработке сократилось на 50%. В 15% случаев на 3-5 сутки развивалось нагноение, но оно было частичным, не распространяющимся за пределы раны. У этих раненых были сняты швы и дренирована полость раны. Заживление ран наступало вторичным натяжением. У остальных раны были с воспалительными инфильтратами; в результате консервативного лечения они рассосались.

У второй части больных после 5-6-и сеансов лазерного облучения раны очищались от гнойных налетов и заживали вторичным натяжением вдвое быстрее. После заживления формировались мягкие, подвижные, безболезненные рубцы. Грубых обезображивающих рубцов не отмечалось.

Эти результаты достигались благодаря комплексному лечению антисептиками, антибиотиками, протеолитическими ферментами, эффект применения которых сравнивается с “биологическим скальпелем” [1,2,4].

Длительно незаживающие раны под воздействием лазерного луча приобретали розовый цвет, уменьшались выделения из раны, появлялась свежая мелкозернистая грануляция, затем эпителизация ран [2,4].

Таким образом, обработка огнестрельных ран гелий-неоновым красным лучом создавала благоприятные условия для раннего закрытия раневой поверхности наложением сближающих края раны швов и предупреждала развитие тяжелых гнойных осложнений, сокращала сроки лечения, способствовала получению хороших функциональных и косметических результатов. Все выше перечисленное позволяет рекомендовать метод лазеротерапии для лечения огнестрельных ран.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Тамарин И.В. Значение альтернативных гемокоагуляций и тканевой фибринизации и терапия гнойно-септических процессов. Тезисы III республиканской конференции по сепсису. Тб.: 1987; 64-68.
2. Ефименко Н.А., Лысенко М.В., Новомалев А.А., Кнорринг Г.Ю., Алиев А.А. Исторические аспекты и современные представления о применении протеолитических ферментов

в хирургии. Военно-медицинский журнал 2008; 1: 23-32.
3. Кузин М.Н., Костючонок Б.М. Раневая инфекция. Тезисы 1-ой всесоюзной конференции по ранам и раневой инфекции. – М.: 1977; 96-98.
4. Литвин Г.Д. и др. Использование CO₂ лазера для хирургической обработки ран. Хирургия 1990; 6: 16-18.
5. Попов В.А., Воробьев В.В. Хирургическая обработка огнестрельных ран. Хирургия 1990; 6: 26-29.
6. Скобелкин О. К., Брехов Е.Н., Смольянинов М.В. и др. Применение CO₂ лазера в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Хирургия 1980; 2: 77-79.
7. Смольянинов М.В., Использование лазера непрерывного действия на CO₂ в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей: Автореф. дисс. канд. Мед. наук. М.: 1979.
8. Стручков В.И., Григорян А.В., Гостищев В.К. Гнойная рана. М.: 1975.
9. Стручков В.И., Толстых П.И., Стручков Ю.В. Лечение ран. Хирургия 1979; 3: 20-24.
10. Шапошников Ю.Т. Диагностика и лечение раненых. М.: 1984.

SUMMARY

THE RESULTS OF THE TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS BY APPLYING LASER THERAPY

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

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

The treatment results of not penetrating in cavities surface gunshot wounds of border regional hospitals are studied. The injured are divided into 3 groups depending on the terms of first surgical processing of wounds.

It is mentioned that putting dense sutures is not always justified. Very often inflammatory infiltrate and suppuration is arisen after suturing. Inflammatory process develops into tumoral and cicatricial disorders which are removed by surgical intervention.

The gunshot wound processing with helium-neon red ray made favorable conditions for early closing of wound surface by means of saturation with bringing the edges of the wound closer and preventing the development of severe suppuration complications as well as reduced the treatment terms promoting good functional and cosmetic results.

Key words: gunshot wound, helium-neon laser therapy.

РЕЗЮМЕ

ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН С ПРИМЕНЕНИЕМ

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

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

Изучены результаты лечения поверхностных, не проникающих в полости огнестрельных ран в приграничной районной больнице.

Раненые распределены на 3 группы в зависимости от сроков оказания первичной хирургической обработки ран.

Отмечается, что наложение глухого шва не всегда оправдано. Очень часто после наложения швов возникает воспалительный инфильтрат, нагноение раны.

Воспалительный инфильтрат может уплотняться в виде рубцово-опухолевого образования, что подлежит оперативному удалению.

Обработка огнестрельных ран гелий-неоновым красным лучом создавала благоприятные условия для раннего закрытия раневой поверхности наложением сближающих края раны, швов и предупреждала развитие тяжелых гнойных осложнений, сокращала сроки лечения, способствовала получению хороших функциональных и косметических результатов.

OTOSCLEROSES SURGERY: APPROACHES, PROFITS AND COMPLICATIONS

Japaridze Sh., Lomidze L., Jashi M., Kekelidze I., Gegenava Kh.

Department of Otorhinolaryngology, State Medical University, Tbilisi, Georgia

The immobility of the stapes footplate labeled as otosclerosis or stapes ankylosis appears a frequent cause of conductive as well as of mixed types of hearing losses. Despite multiple efforts, etiopathology of otosclerosis remains far not completely clear. The disease may be congenital or acquired. Hereditary predetermination seems to have a serious deal in its development. The belief is substantiated by the regular occurrence of the stapes ankylosis in the period of early childhood [4,7].

The statistical data prove that otosclerosis happens more often in females, than in males. The peak of manifestation of pathological states falls on the age range of 15-50 years. In different geographical areas the prevalence of otosclerosis varies noticeably. Within the Caucasian region, it invades about 10% of population [2,10].

Rehabilitation of patients with otosclerosis is reached by surgical intervention and/or by application of hearing aids. The majority of otosclerosis patients prefer the surgery alternative [6]. The surgery implies the stapedoplasty, while the latter covers either stapedectomy or stapedotomy [1,9,10].

Under the stapedectomy, the footplate is ablated partially or completely. At present, the total removal of the stapes is utilized rarely. Under the stapedotomy, the stapes footplate is fenestrated and the hole of 6-8 mm diameter is created. To replace the ablated stapes, Shuknekht type or piston prostheses are mainly used. Various materials are handled for preparation of prostheses: tephlon, gold, platinum, titanium, etc.

Surgical intervention may be realized through the transmeatal or endaural approaches. Vestibular dysfunction and/or a floating footplate are the most frequent complications of the surgery. Facial nerve palsy and total deafness can also happen although in rare cases only [3,5]. Sometimes anatomical malformations complicate or make impossible the accomplishment of operation. Intumescences and stenosis of the outer ear channel, facial nerve prolapsis, as well as critical downward position of the facial nerve channel and lack of the bony cover over it can seriously confuse the operation progress. The duplication of the facial nerve can also create additional difficulties [8].

The retrospective analysis of otosclerosis cases has been done in the present paper. The examined patients were subjected to the surgery in the period of 2005-2008 at the Department of Otorhinolaryngology of the Tbilisi State Medical University.

Material and methods. The case histories of 107 otosclerosis patients were analyzed. From those, 78 were females and 29 were males, 72.9% and 27.1%, respectively. The age covered

the range of 16-57 years. The mean age was 35 years. Tonal threshold audiometry and middle ear acoustic impedance measuring tests (tympanometry, registration of middle ear muscle reflexes, and estimation of Eustachian tube function) were carried out both before and after surgical intervention. Conductive and mixed hearing impairments were diagnosed preoperatively in 70 and 37 cases, 65.4% and 34.6%, respectively. Within the range of speech frequencies (500, 1000, 2000, and 4000 Hz) the air/bone gap exceeded 30 dB.

All patients were operated under the local anesthesia although on the background of premedication. An additional intravenous sedation was applied when manipulating the stapes. The surgery of right ear was performed in 46 patients, of left ear in 57, and of both ears in four, 43.0%, 53.3%, and 3.7%, respectively. In the monaural cases the surgery was performed as a rule on a more affected side. Titanium piston prostheses (KURZ, Germany) were applied for the stapes substitution in all ears.

Results and their discussion. From 107 operated patients, an intumescence of external ear canal was observed during the surgery in 22, 20.6%, while a downward localization of the facial nerve in 7, 6.5%. Particularly abnormal design of the facial nerve was the case in two patients, 1.9%. In the first patient, the totally prolapsed dehiscence facial nerve rounded over the stapes crura. The stapes was therefore hidden, its head being discernable only. In this case during operation the crura were separated from the footplate and the superstructure was removed with a special care. Fenestration of the footplate and implementation of the prosthesis appeared to be the risk factors because of narrowness of the oval window as well as of restricted visibility. In such cases the prosthesis can suppress the 8th nerve and can lead thus to the partial or even total facial paresis. In the second patient, the fallopian tube appeared dehiscence while the facial nerve was partially prolapsed. Despite the obvious difficulties, the surgery in both cases was fulfilled successfully.

To prevent the creation of the floating footplate, at initial stages of surgical intervention the fenestration of the footplate was performed, while afterwards the removal of the stapes was completed. These maneuvers were done if anatomical position of the facial nerve allowed the accomplishment of manipulations needed. The floating footplate occurred in five patients, 4.7%. Due to this reason, the hole appeared impossible to create into the footplate with the conventional perforator. In three patients from five, the footplate has been removed successfully, while in two patients the prosthesis of Shuknekht type was installed upon the footplate directly.

From the overall number of 111 operated ears, in 10 cases the stapedoplasty was performed via stapedectomy, while in 101 cases via stapedotomy, 9.0% and 91.0%, respectively. Herman 1 and additionally Rozen incisions were applied in all cases. In the stapedectomy group, vestibular dysfunction, e.g. vertigo, occurred regularly during consecutive aftersurgery days. On the contrary, the patients subjected to the stapedotomy usually got up on the next day after the operation, while lacked as a rule any signs of vestibular disturbances, e.g. of vertigo. Because of much less invasiveness, just stapedotomy has to consider as the method of choice in otosclerosis surgery.

A regular hearing improvement was reached in 93 out from 111 ears operated, 83.8%. In these advantageous cases the air/bone gap within the speech frequency range was closed nearly or wholly totally. In 12 ears, 10.8%, the air/bone gap was narrowed postoperatively down to 15-20 dB, i.e. significantly although incompletely. The greater gap, 25-28 dB, was observed in three patients, 2.7%. The gap was unaltered, i.e. the surgery remained unlucky, in two patients, 1.8%. In both cases a significant improvement of hearing was reached after the reoperation. From the all 111 analyzed ears, the permanent failure of the surgery was recognized in one case only, 0.9%. The deafness or facial nerve palsy did not occur postoperatively in any patients inspected.

The global analysis of stapedoplastic cases proved that the endaural approach possesses definite advantages over the transmeatal one. Under the endaural access the operation outlook is wider that promotes the overcoming of anatomic deviations and complications happened.

Our experience obviously confirmed thus that stapedotomy, as compared to stapedectomy, is the better choice for the surgery outcome in otosclerosis patients. Stapedotomy is less invasive surgical intervention and a worsening of bone conduction thresholds at high sound frequencies happens postoperatively much seldom, while the performance is not followed by any vestibular disturbances. Generally, therefore, stapedotomy offers better functional results than stapedectomy.

According to our practice that corresponding to the overall experience, in some otosclerosis patients the air/bone gaps after the surgery fail to negate, while the noticeable discords are preserved. The application of hearing aids can be recommended in such cases to reach an adequate hearing sensitivity. In patients with a conductive otosclerosis pattern the aids just of bone-conduction types can be preferred. In patients with a mixed otosclerosis pattern, on the other hand, a combination of surgery and hearing aids but preferably of air-conduction types has to advise. In these cases the bone-conduction impairment can be attempted to solve by the surgery, while the remained inner-ear problems can be balanced just by the hearing aids.

REFERENCES

1. Косяков СЯ, Пахилина ЕВ, Федосеев ВИ. Стапедопластика: одна технология, два типа протеза. *Вестн Оториноларинг* 2008; 1: 23-27.
2. Acar GO, Huber AM, Fisch U. Revision stapedotomy: The value of malleo-stapedotomy. *Abstr Otol* 2000; 15-3:
3. Diskalenko VV, Kurmashova LM. Clinical-audiometric assessment of treatment outcomes in otosclerosis patients. *Vestnik Otorhinolaryng* 2008; 4: 35-37.
4. Filipche I, Dimeska E, Chakar M, Javari S. Stapes surgery in the pediatric patients. *Amer J Otol* 2000; 21(1): 71-80.
5. Gierek T, Klimczak-Golab L. Long term results of stapes surgery. *Otolaryngol Polska* 2006; 60(5): 653-661.
6. Li D, Cao Y. Otosclerosis and stapes surgery in China: Experience and long-term results with 1023 operated cases. *Abstr Otol* 2000; 16-1
7. Nandapalan M, Velauthapillai P, Tos N, Mirko G. Isolated congenital stapes ankylosis: An embryologic survey and literature review. *Amer J Otol* 2000; 21(1): 71-80.
8. Pollak A, Spillmann Th. Facial nerve anomaly causing conductive hearing impairment: A temporal bone study. *Abstr Otol* 2000; 14-5:
9. Puxeddu R, Ledda GP, Pelagatti CL. Revision stapes surgery for recurrent transmissional hearing loss after stapedectomy and stapedotomy. *Acta Otorhinolaryng Ital* 2005; 25(6): 347-352.
10. Vincent R, Sperling NM, Oates J, Jindal M. Surgical findings and long-term hearing results in 3050 stapedotomies for primary otosclerosis: A prospective study with the otology-neurotology database. *Otol Neurotol* 2006; 27(8), Suppl. 2: 25-47.

SUMMARY

OTOSCLEROSIS SURGERY: APPROACHES, PROFITS AND COMPLICATIONS

Japaridze Sh., Lomidze L., Jashi M., Kekelidze I., Gegenava Kh.

Department of Otorhinolaryngology, Tbilisi State Medical University

A systematic analysis of stapedoplasty output in otosclerosis cases was carried out. The operations were done during the period of 2005-2008 years at the Department of Otorhinolaryngology of the Tbilisi State Medical University. From the overall number of 107 patients, 78 were females and 29 males, 72.9% and 27.1%, respectively. The ages ranged from 16 to 57 years. The mean age was 35 years. The conductive and mixed forms of hearing losses were diagnosed in 70 and 37 cases, 65.4% and 34.6%, respectively. Right ear was operated in 46 patients, left ear in 57, and both ears in four, 43.3%, 53.0%, and 3.7%, respectively. 111 ears have been cured thus in sum. Intumescences of external ear tube were observed during the operation in 22 patients, 20.6%. In 7, 6.5%, the facial nerve was located downward. Particularly abnormal placement of the facial nerve was the case in two patients, 1.9%. The endaural approach has been proved to own advantages over the transmeatal one. The data generally confirmed that stapedotomy, as compared to stapedectomy, is a better choice for the surgery output. In

beneficial cases the air/bone gaps after the operation closed totally or nearly totally. Such a proper outcome was reached in 93 out of 111 ears operated, 83.8%. In most of remainder ears the gaps after the operation narrowed significantly but far not completely. The definite surgery failure happened in one case only, 0.9%. To balance the preserved middle-ear problems in non-perfect surgery cases, the hearing aids of bone-conduction

types have been recommended. In mixed otosclerosis cases, conversely, the aids of air-conduction types were advised to overcome the coexisted inner-ear pathologies.

Key words: otosclerosis, stapes surgery, endaural vs. transmeatal approach, facial nerve, anatomical variations, stapedoplasty, stapedotomy vs. stapedectomy.

РЕЗЮМЕ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОТОСКЛЕРОЗА: ОПЕРАТИВНЫЙ ПОДХОД, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ОСЛОЖНЕНИЯ

Джапаридзе Ш.В., Ломидзе Л.С., Джаши М.М., Кекелидзе И.А., Гегенава Х.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент оториноларингологии

Проанализированы результаты хирургических вмешательств при отосклерозе, проведенных в департаменте оториноларингологии Тбилисского государственного медицинского университета за период 2005-2008 гг. Обработаны истории болезней 107-и пациентов, из них 78 (72,9%) женщин, 29 (27,1%) мужчин в возрасте 16-57-и лет (средний возраст - 35 лет). В 70-и (65,4%) случаях диагностирована кондуктивная форма отосклероза, в 37 (34,6%) - смешанная. У 46-и (43,3%) больных было прооперировано правое ухо, у 57-и (53,0%) - левое, а у 4-х (3,7%) - оба уха. Всего прооперировано 111 ушей. У 22-х (20,6%) больных в процессе операции обнаружена припухлость наружного слухового прохода. У 7-и (6,5%) больных канал лицевого нерва располагался ниже обычного. Наиболее радикальная локализация лицевого нерва отмечена у

2-х (1,9%) больных. Ретроспективный анализ выявил, что итоги вмешательств лучше при эндауральном, чем трансмеатальном оперативном подходе. Результаты стапедопластики лучше при стапедотомии, чем при стапедэктомии. Из 111-и оперированных ушей в 97-и (83,8%) случаях воздушно-костная брешь закрывалась полностью или сужалась значительно. В остальных случаях брешь после операции уменьшалась, но далеко не до конца. Полное отсутствие сужения отмечено лишь в 1-ом (0,9%) случае. С целью нивелирования тимпанальных проблем, сохранившихся после операций, больным предлагалось пользоваться слуховыми аппаратами костных типов, при смешанных же формах отосклероза в целях балансирования поражения внутреннего уха советовалось применение аппаратов воздушных типов.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Шахбазов Ш.Г.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии-I

Несмотря на достижения медицинской науки и смежных дисциплин, тромбозы и тромбоэмболии различного генеза являются одной из сложных медико-социальных проблем развитых стран, ввиду их большой распространенности. Тромбозы и тромбоэмболии в 1-2% случаев заканчиваются смертью, в 20% случаях - развитием посттромботического синдрома [14,16]. Однозначно установлено, что около 70% всех тромбозов и тромботических осложнений составляют наследственные тромбозы [17].

Интенсивное изучение тромботических осложнений во время беременности выявило, что их развитие органически связано с некоторыми наследственными аномалиями [1,4,11,13]. У беременных с клиническими симптомами тромбоза чаще встречаются мутации генов F-V-L, F-II-20210, MTHFR и другие наследственные аномалии, чем у здоровых беременных [2,3,5,9]. Однако, у носителей этих мутаций в достаточном объеме не изучены патофизиология тромбообразования и другие посттромботические осложнения беременности [7,12,15].

Целью настоящего исследования явилось изучение различных аспектов наследственных тромбозов у беременных женщин с генными аномалиями, учитывая регулируемую роль гемостаза указанными генами в норме и при повышении свертывающего потенциала крови при их различных наследственных аномалиях.

В сравнительном аспекте нами изучены частота встречаемости наследственных тромбогенных аномалий F-V-L, F-II-20210, MTHFR у здоровых небеременных женщин и во время беременности, а также у беременных с тромбозами и у тех беременных, которые имели тромбозы при предыдущих беременностях.

Материал и методы. Больные были разделены на 4 группы: I группу составили 103 беременных женщины, в анамнезе которых имелись признаки тромбоза, тромбоза флебита, варикозное расширение вен нижних конечностей и т.д.; II группу – 110 женщин, у которых во время данной беременности обнаружена варикозная болезнь поверхностных вен нижних конечностей; III группу составили 90 небеременных женщин, у которых имеется варикозное заболевание и IV группа (контрольная) - 76 беременных,

у которых не обнаружены симптомы тромботического (варикозного) поражения вен.

У беременных с признаками тромбоза в 12,3-23,3% случаев обнаружено варикозное расширение вен нижних конечностей. Это заболевание в 2 раза чаще встречалось у беременных с перенесенными острыми и повторными тромбозами в анамнезе. Среди гинекологических заболеваний наиболее часто встречались воспалительные заболевания гениталий. Миомы матки и дисфункция яичников чаще обнаруживались у беременных с тромботическими осложнениями. Частота встречаемости других заболеваний почти одинакова. Как видно из таблицы 1, у 30-и беременных выявлен вирус герпеса простой (тип II), у 31 – хламидиоз, у 31-ой – трихомониаз, у 32-х - цитомегаловирус. У 3-х женщин (III группа) обнаружено первичное, а у 2-х (II группа) вторичное бесплодие. В таблице 1 представлены показатели встречаемости гинекологических заболеваний.

При изучении состояния репродуктивной функции установлено, что тромбозы в 2 раза чаще встречаются при повторных беременностях (таблица 2).

Таблица 1. Частота встречаемости гинекологических заболеваний и патологических состояний

Гинекологические заболевания и патологические состояния	Группы беременных			
	I (n=103)	II (n=110)	III (n=90)	IV (n=76)
Хронический сальпингоофорит	18,4 (19)	21,8 (24)	24,4 (22)	18,4 (14)
Эрозия шейки матки	10,7 (11)	17,3 (19)	20,0 (18)	15,8 (12)
Миома матки	5,8 (6)	5,4 (6)	6,7 (6)	2,6 (2)
Хронический эндометрит	1,9 (2)	1,8 (2)	3,3 (3)	2,6 (2)
Дисфункция яичников	14,6 (15)	10,0 (11)	11,1 (10)	7,9 (6)
Вторичное бесплодие	-	1,8 (2)	-	-
Вирус герпеса простой (тип II)	8,7 (9)	7,2 (8)	8,8 (8)	6,5 (5)
Хламидиоз	9,7 (10)	8,2 (9)	10,0 (9)	3,9 (3)
Цитомегаловирусная инфекция	4,8 (5)	11,8 (13)	11,1 (10)	3,9 (3)
Трихомониаз	5,8 (6)	13,6 (15)	8,8 (8)	2,6 (2)

Таблица 2. Акушерский анамнез беременных

Показатели	Группы исследования			
	I (n=81)	II (n=58)	III (n=90)	IV (n=76)
Первая беременность	33,0% (34)	38,1% (42)	34,4% (31)	51,3% (39)
Неразвивающаяся беременность	2,9% (3)	3,6% (4)	1,1% (1)	1,3% (1)
Внематочная беременность	-	-	1,1% (1)	1,3% (1)
Роды (в том числе, больше 2-х)	66,9% (69)	44,5% (49)	65,5% (59)	48,7% (37)
Спонтанный аборт	36,9% (38)	44,5% (49)	46,6% (42)	-
Аборты	40,7% (42)	32,7% (36)	51,1% (46)	39,5% (30)

В группе больных с тромбозами при повторных беременностях спонтанные аборты встречались в 36,9-46,6% случаях. Искусственные аборты чаще (32,4-51,1%) производились у больных с тромбозами по сравнению с контрольной группой (39,5%). Ранние

роды при повторных беременностях встречались у 24,5%, в контрольной группе - у 3,9%.

Другие осложнения беременности представлены в таблице 3. В I группе встречались всего 113 осложнений,

во II – 128, в III -118, а в IV – 31. Токсикозы умеренной степени и гестозы в анамнезе выявлены у 93-х беременных. Анемии различного генеза установлены у 94-х,

угроза прерывания беременности у 85-и, хронические инфекции плода у 69-и, недоразвитие плода у 19-и беременных больных.

Таблица 3. Осложнения беременности

Осложнения	Группы исследования			
	I (n=103)	II (n=110)	III (n=90)	IV (n=76)
Угроза прерывания беременности	19 (18,4%)	32 (29,0%)	31 (34,4%)	3 (2,6%)
Анемия беременных	10 (9,7%)	12 (10,9%)	11 (12,2%)	5 (6,6%)
Железодefицитная анемия, талассемия	15 (14,5%)	22 (20,0%)	19 (21,1%)	10 (13,2%)
Гестозы	23 (22,3%)	15 (13,6%)	17 (18,8%)	3 (3,9%)
Ранний токсикоз	9 (8,7%)	11 (10,0%)	10 (11,1%)	5 (6,6%)
Хронические инфекции плода	22 (21,3%)	25 (22,7%)	22 (24,4%)	-
Недоразвитие плода	10 (9,7%)	7 (6,1%)	2 (2,2%)	-
Многоводие	5 (4,8%)	4 (3,6%)	6 (6,7%)	4 (5,3%)
Многоплодие	-	-	-	1 (1,3%)

Практически у всех беременных с гестозами и ранними токсикозами обнаружены анемии различной степени и различного генеза. Так, анемии тяжелой и средней степени установлены у 38-и (63,4%) больных, легкой степени у 21-ой (35,0%) больной.

В настоящее время многие авторы считают наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен нижних конечностей и (или) тромбоэмболии легочной артерии важным фактором риска [8,10]. Установлено, что у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в течение 5-и лет после лечения развивается рецидив заболевания в 21-40% случаев, а у больных с тромбоэмболией легочной артерии - в 15% [6,11].

Основным моментом клинико-лабораторного и инструментального мониторинга беременных женщин с тромбозами является определение их локализации. С этой целью нами был применен наиболее информативный

и неинвазивный метод – трехмерная цветная Допплеронография магистральных сосудов вен малого таза, а также малокалиберных вен голени.

Признаки варикозной болезни, тромбоза глубоких вен и тромбофлебита нижних конечностей обнаружены у 38,0% беременных I, 45,0% - II и у 61,0% беременных III групп. Варикозное расширение вен нижних конечностей с их функциональной недостаточностью и нарушением венозной гемодинамики нами расценено в качестве отдельного фактора риска.

Чаще всего варикозное расширение вен выявлено в системе поверхностных магистральных вен нижних конечностей. В первой группе локализация варикозной болезни установлена у 85-и (82,5%) больных, в III группе - у 67-и (74,4%). Кроме того, в единичных случаях наблюдались телеангиоэктазии. Тромбозы глубоких вен обнаружены у 79-и (71,8%) больных II группы (таблица 4).

Таблица 4. Локализация тромбозов у беременных женщин

Локализация тромбозов	Группы больных					
	I (n=103)		II (n=110)		III (n=90)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Глубокие вены нижних конечностей:						
а) вены голени	-	-	17	15,5	37	41,1
б) подвздошно-бедренный сегмент	-	-	62	56,3	-	-
Поверхностные вены нижних конечностей:						
а) магистральные вены	85	82,5	11	10	67	74,4
б) коммуникантные вены	17	16,5	8	7,3	9	10
в) телеангиоэктазии	1	0,97	1	0,9	1	1,1
Легочные артерии	-	-	2	1,8	3	3,3

Тромбозы глубоких вен часто локализовались в подколенном и бедренно-подвздошном сегментах. Во II группе в 62-х (56,3%) случаях данная патология установлена в илеофemorальном сегменте, а в 17-и (15,5%) – в венах

голень, особенно часто в венах икроножной мышцы, задней большеберцовой и малоберцовой венах. Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости тромбоза бедренно-подвздошного сегмента с лока-

лизацией в левой конечности. По мнению некоторых авторов такая локализация связана с анатомическими особенностями подвздошных сосудов, т.к. левая общая подвздошная артерия сдавливает одноименную вену [9]. Кроме того, забрюшинно расположенные образования, объемные процессы, повышение коагуляционного потенциала крови, а также наследственные тромбогенные аномалии могут способствовать тромбообразованию.

У женщин III группы установлены тромбозы в илеофemorальном сегменте (6 больных), поверхностных и глубоких бедренных венах (4 больных).

В случаях выявления нами лабильных (нестойких) тромбов в венах нижних конечностей, в илеофemorальном венозном треугольнике, эндоскопически установлены кава-фильтры в III триместре беременности и в послеродовом периоде (2 больных). При этом в течение 3-х лет случаи тромбозов не наблюдались.

Результаты и их обсуждение. При обнаружении тромбозов и претромботического состояния у беременных были использованы антикоагулянты прямого действия (низкомолекулярный гепарин – фраксипарин) с учетом показателей свертывающей системы крови, в дозе 35-45 МЕ/кг, каждые 12 часов, подкожно. Инъекция данного препарата была прекращена за 12 часов до родов и была продолжена спустя 8 часов после родов.

В случаях отсутствия венозных тромбозов (клинико-инструментально) и не выявления коагуляционных нарушений крови у беременных женщин с мутациями МТНFR, F-V-L и F-II-20210 были использованы фолиевая кислота (5 мг/сут.), витамины группы В (multi-B комплекс) – по 1 таблетки 2-3 раза в сутки в течение всего периода беременности и 1 месяц после родов. При гиперкоагуляции у беременных предпочтение отдавалось дезагрегирующим препаратам: Dipyridamol (Kurantil) - 75 мг, ацетилсалициловая кислота - 75-125 мг/сут; пероральному приему ингибитора тромбок-

сансинтазы – никотиновой кислоте (по 0,5-3 раза) и ингибитору фосфодиэстеразы - папаверину (по 0,1x3 раза), а также внутривенной инфузии реополиглюкина (400 мл) с интервалом 24-48 часов.

У беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей были применены венотонизирующие препараты (Detraleks – по 1 таблетке 3 раза, Eskuzan по - 12-15 капель 3 раза, Qlivenol – по 0,4x2 раза, Venoruton - по 0,3 x 2 раза в сутки).

Во время беременности, а также на 1-, 5- и 10-е сутки после родов выборочно были изучены параметры системы гемостаза с целью контроля эффективности лечения и профилактики тромбозов (таблица 5). После операции кесарева сечения практически у всех больных количество фибриногена, растворимого мономерного комплекса фибриногена и D-димера больше ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями беременных женщин с венозными тромбозами, у которых роды прошли естественным путем. Спустя 8 часов после кесарева сечения фраксипарин назначен 1 раз в сутки (0,3 мл). Спустя 10 суток после лечения данным препаратом вышеуказанные показатели почти нормализовались. При низких показателях коагулограммы спустя 10 суток после родов дозу препарата увеличивали (0,4 мл - 2 раза).

Эффективность антикоагулянтной терапии у беременных женщин с тромбозами и выявленными наследственными тромбогенными аномалиями до и после родов (кесарева сечения) изучены на основании следующих показателей: а) клинико-инструментальные (доплерография), уменьшение или исчезновение симптомов венозного тромбоза; б) отсутствие повторных тромбозов во время беременности, родов и после родоразрешения (кесарева сечения); в) предотвращение симптомов прерывания беременности у беременных женщин с тромбозами; с) неосложненные роды, здоровый новорожденный, снижение частоты встречаемости осложнений в послеродовом (послеоперационном) периоде.

Таблица 5. Динамические изменения избранных параметров системы гемостаза у беременных женщин с тромбозами и выявленными наследственными тромбогенными аномалиями до и после родов (кесарева сечения)

Показатели	До родов	После родов			После Кесарева сечения		
		1 сут.	5 сут.	10 сут.	1 сут.	5 сут.	10 сут.
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	224,1 \pm 5,8	183,8 \pm 4,5	240,3 \pm 4,1	239 \pm 4,0	186,5 \pm 2,6	235 \pm 4,0	230,0 \pm 4,5
ПВ, сек.	29,1 \pm 0,5	30,2 \pm 0,5	30,0 \pm 0,4	28,7 \pm 0,3	30,1 \pm 0,4	28,03 \pm 0,3	30,3 \pm 0,3
ТВ, сек.	13,9 \pm 0,1	13,9 \pm 0,2	13,9 \pm 0,1	14,2 \pm 0,1	14,2 \pm 0,1	14,8 \pm 0,1	14,7 \pm 0,1
Фибриноген, г/л	4,5 \pm 0,1	4,64 \pm 0,2	4,32 \pm 0,1	4,4 \pm 0,1	4,3 \pm 0,1	4,71 \pm 0,1	4,64 \pm 0,1
PMKF, мг%	11,7 \pm 0,4	15,7 \pm 0,4	9,3 \pm 0,5	4,9 \pm 0,5	12,6 \pm 0,6	10,4 \pm 0,4	10,0 \pm 0,6
D-димер, > 500 нг/мл, % больных	28	70	62	30	75	62	58
AT-III, %	100,4 \pm 1,4	88,1 \pm 1,9	100,2 \pm 1,5	99,6 \pm 1,4	100,0 \pm 1,6	100,9 \pm 1,4	99,9 \pm 1,5

Таким образом, индивидуальное изучение степени вероятности осложнения венозных тромбозов у беременных женщин с наследственными тромбогенными аномалиями в различных комбинациях способствует определению объема и сроков использования антикоагулянтной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулакова В.И., Черная В.В. Тромбоопасные больные в акушерстве. Факторы риска в акушерстве. Таллин: 1981; 63-64.
2. Akar N., Akar E., Dalgin S. et al. Frequency of factor V Leiden (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb. Haemost.* 1997; 78: 1527-1528.
3. Antoniadis T., Hatzis T., Kroupis C. et al. Prevalence of factor V Leiden, Prothrombin G20210A, and MTHFR G677T mutations in a Greek population of Blood donors. *Am.J.Hemat.* 1999; 61: 265-267.
4. Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thrombembolism? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 784-791.
5. Corral J., Zuaro-Jausero J., Rivera R. et al. Clinical and analytical relevance of the combination of prothrombin 20210G-A and factor V Leiden: results from large family. *Br. J. Haemat.* 1999; 105: 560-563.
6. Daly E., Vessey M., Hawkins M. et al. Risk of venous thrombosis in users of hormonal replacement therapy. *Lancet.* 1996; 348: 977-980.
7. D'Angelo A., Coppola A., Modonna P. et al. The role of vitamin

B₁₂ in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homizigons C677T mutation of the MTHFR gene; a case-control study of patients with early-onset thrombotic events. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 563-570.

8. Dahlback B., Activated protein C resistance and thrombosis: molecular mechanism of hypercoagulable state due to FVR506Q mutation. *Sem. Thromb. Haemost.* 1999; 25: 273-280.
9. Fletcher O., Kessler A. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? *Hum. Genet.* 1998; 103: 11-21.
10. Gurgey A., Hicsonmez G., Parlak H. et al. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish patients with thrombosis. *Amer. J. Haematol.* 1998; 89: 179-200.
11. Greer L.A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-1265.
12. Gurgey A., Rustamov R., Parlak H. et al. Prevalence of factor V Leiden and Methylentetrahydrofolat reductase C677T mutations in Azerbaijan. *Thromb. Haemost.* 1998; 80: 520-521.
13. Rosenberg R., Arid W. Vascular bed-Specific haemostasis and hypercoagulable states. *N. Eng. J. Med.* 1999; 340: 1555-1564.
14. Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.
15. Rosendaal F., Koster T., Vandenbrouke J. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood* 1995; 85: 1504-1508.
16. Tutschek B., Struve S., Geocke T. et al. Clinical risk factors for deep venous thrombosis in pregnancy and the puerperium. *J. Perinat Med.* 2002; 30: 367-370.

SUMMARY

VENOUS THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PREGNANCY: WAY OF PROPHYLAXIS AND THERAPY

Shahbazov Sh.

Azerbaijan Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology

The aim of this investigation was to study various aspects of hereditary thromboses in pregnant women with gene anomalies (considering regulatory role of genes in hemostasis in norm and in hereditary diseases that disturb blood coagulation). In comparative aspect frequency of occurrence of hereditary thrombogenic anomalies (F-V-L, F-II-20210, MTHFR) in healthy women during and after pregnancy, in pregnant women with thrombosis and in those who had thrombosis in previous pregnancy was studied. Patients were divided into four groups. The first group included 103 pregnant women with signs of a thrombosis, thrombophlebitis, varicose veins expansion of lower limbs etc. in anamnesis. The second group was composed of 110 women with surface varicose veins

expansion of lower limbs during the pregnancy. The third group consisted of 90 not pregnant women with varicose veins expansion. The fourth group (control) consisted of 76 pregnant women without thrombogenic anomalies. All the examinations were performed by a standard technique (three-dimensional color Doppler sonography). Pregnant women were treated with direct action anticoagulants in case of thrombotic and prethrombotic conditions. A policy for individualized treatment is needed in pregnant women with hereditary thrombogenic anomalies to determine the doses and the period of anticoagulant therapy.

Key words: thrombogenic anomalies, venous thrombosis, varicose veins expansion, pregnant women.

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Шахбазов Ш.Г.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии-1

Целью настоящего исследования явилось изучение различных аспектов наследственных тромбозов у бе-

ременных женщин с генными аномалиями, учитывая регулируемую роль гемостаза данными генами в нор-

ме и при повышении свертывающего потенциала крови при их различных наследственных аномалиях.

В сравнительном аспекте нами изучены частота встречаемости наследственных тромбогенных аномалий F-V-L, F-II-20210, MTHFR у здоровых небеременных женщин и во время беременности, а также у беременных с тромбозами и у тех беременных, которые имели тромбозы при предыдущих беременностях.

Все больные разделены на 4 группы: I группу составили 103 беременных, в анамнезе которых имелись признаки тромбоза, тромбоза, варикозное расширение вен нижних конечностей и т.д.; II группу – 110 женщин, у которых во время данной беременности обнаружена варикозная болезнь поверхностных вен нижних конечностей; III группу – 90 небеременных женщин, у которых имеется варикозное заболевание и

IV группа (контрольная) – 76 беременных, у которых не обнаружены симптомы тромботического (варикозного) поражения вен. Всех пациенток обследовали с применением стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Для определения локализации тромбоза применили трехмерную цветную Допплер-сонографию магистральных сосудов, вен малого таза, а также малокалиберных вен голени. При обнаружении тромбозов и претромботического состояния у беременных были использованы антикоагулянты прямого действия.

Индивидуальное изучение степени вероятности осложнения венозных тромбозов у беременных женщин с наследственными тромбогенными аномалиями в различных комбинациях способствует определению объема и сроков использования антикоагулянтной терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПУЛЬПИТОВ И ПЕРИОДОНТИТОВ

Татишвили Н.Г., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапевтической стоматологии;
Грузино-немецкий центр имплантации «NBI-dentImplant»*

Современная концепция эндодонтического лечения в значительной степени ориентирована на хемомеханическую обработку корневых каналов, однако, тщательная механическая обработка корневого канала современными никель-титановыми вращающимися инструментами иногда оказывается недостаточной и в отдаленные сроки появляются осложнения эндодонтического лечения в виде очагов деструкции в периапикальных тканях. Долгое время в стоматологии использовались только методы механической и химической антисептики. На сегодняшний день, наряду с разработкой новых технологий, в эндодонтии все шире применяется такое дополнительное средство, как ультразвук [1,2].

Впервые ультразвуковая обработка канала была предложена в 1955 году Циннером. Ультразвук является механической формой энергии. Эти системы генерируют ультразвуковые волны, которые затем передаются файлам в наконечнике. Ультразвуковые системы вызывают поперечную вибрацию инструментов, которая ослабляется как только инструмент соприкасается со стенкой канала. Ультразвук вызывает два вида эффек-

тов, которые активно используются в стоматологии: кавитационный эффект, при котором создаются силы, разрывающие остатки тканей, бактерий, кровеносных сосудов в системе корневого канала и микростриминг – устойчивая однонаправленная циркуляция жидкости с множественными вихревыми потоками, что вызывает элиминацию бактерий и их ферментов [3,4,6].

В результате кавитаций происходит разогревание вещества (например, антисептика), ионизация и диссоциация молекул, а также образуются пузырьки в самых тонких и недоступных капиллярах, создавая повышенное давление, способствующее весьма эффективному вымыванию смазанного слоя [5,7].

В ходе препарирования твердых тканей зуба ручными или машинными инструментами (высокоскоростными или низкоскоростными борами, эндодонтическим инструментарием), на поверхности дентина формируется микроскопический слой из опилок. Толщина и состав этого слоя меняется в зависимости от свойств обрабатываемых твердых тканей и характеристик режущего

инструментария; обязательным условием является присутствие в нем органических и неорганических компонентов. Смазанный слой, формирующийся при эндодонтической обработке, характеризуется высоким содержанием органических компонентов в виде фрагментов пульпы, одонтобластов, слабоминерализованного преддентина. Кроме того, имеются и неорганические компоненты, источником которых является дентин. В связи с этим, для удаления смазанного слоя со стенок корневого канала требуется использование растворов, эффективных в отношении как органических, так и минеральных компонентов. Наилучший эффект обработки ультразвуком наблюдается при ирригации раствором гипохлорид-натрия. Смазанный слой корневого канала, впервые описанный MacComb and Mader [цит. по 6] плотно соединен со стенкой корневого канала через "смазанные пробки", которые погружаются в дентинные каналы. Толщина поверхностного смазанного слоя составляет от 1 до 6 мкм, в то время как глубина его проникновения в дентинные каналы достигает почти 50 мкм. По данным ряда авторов [1,4,5] смазанный слой корневого канала не следует удалять, так как он уменьшает проницаемость дентинных каналов для микроорганизмов и их токсинов за счет запечатывания дентинных трубочек. Исследования показали, что данный слой не имеет равномерной гомогенной плотной консистенции, во многих участках прерывается, не формируя герметичного барьера. Более того, смазанный слой корневого канала может содержать микроорганизмы, являясь для них питательной средой и нарушая адгезию пломбировочных материалов к стенкам корневого канала. В связи с вышеизложенным, смазанный слой корневого канала следует полностью удалять [1,4,5].

Целью нашего исследования явилась клиническая оценка эффективности ультразвуковой обработки корневых каналов при пульпитах и хронических периодонтитах.

Материал и методы. Нами было пролечено и проконтролировано в отдаленные сроки (3 мес., 6 мес., 9 мес., 1 год, 1½ года, 2 года) 446 корневых каналов 164 одно- и многокорневых зубов.

Все случаи с периапикальными деструктивными изменениями имели рентгенологическое подтверждение диагноза в виде околоверхушечных очагов различного размера и плотности.

Всем пациентам проводили рентгенологическое исследование до и после лечения. Корневой канал обрабатывали технологией Crown down. После механической и медикаментозной обработки канал пломбировали по методу латеральной конденсации. Пациенты были распределены в две группы. В первой группе для механической и медикаментозной обработки корневого канала дополнительно

использовали ультразвуковой аппарат Piezon master-400 с Endosonore профайлами («EMS», Швейцария) дополнительно применяли антисептик гипохлорид натрия в сочетании с эндолубрикантом, а во второй группе пациентов лечили по вышеописанной схеме.

Результаты и их обсуждение. Основываясь на результатах наших данных, спустя 3 месяца в первой группе отмечалось улучшение у 53-х (64,6±0,7%) пациентов, во второй – у 44-х (53,65±2,3%); спустя 6 месяцев в первой группе – у 59-и (71,9±2,2%) пациентов, во второй – у 56-и (68,29±0,54%); спустя 9 месяцев в первой группе – у 62-х (75,6±0,56%) пациентов, во второй – у 56-и (68,29±0,54%); через год в первой группе у 70-и (85,36±0,18%), во второй – у 63-х (76,83±0,53%); через 1½ года в первой группе у 76-и (92,68±2,8%) пациентов, во второй у 65-и (79,26±0,5%); спустя 2 года в первой группе у 77-и (93,9±2,7%) пациентов, во второй – у 65-и (79,27±2,11%) (диаграмма).

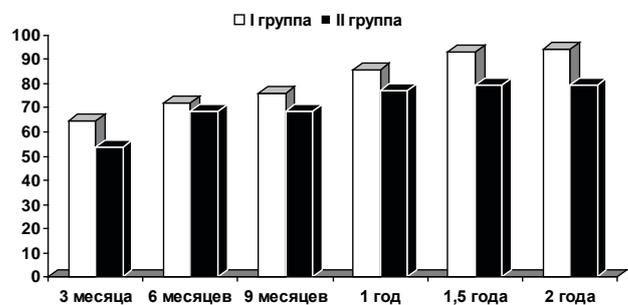


Диаграмма. Динамика результатов лечения

На основании полученных нами результатов можно сделать вывод, что ультразвуковая обработка системы корневого канала приводит к значительному снижению числа осложнений эндодонтического лечения, однако не гарантирует их полного исключения. Следует заметить, что развитие осложнений в отдаленные сроки после проведенного эндодонтического лечения чаще наблюдается в многокорневых зубах только на одном корне, причем, в большинстве случаев таковыми являются медиальный язычный корень нижних моляров и медиальный щечный корень верхних моляров, так как они наиболее сложны для механической обработки и в большинстве случаев имеют искривления, затрудняющие механическую и ультразвуковую обработку.

В результате наших исследований следует заключить, что использование ультразвука при эндодонтическом лечении существенно превышает эффективность медикаментозной обработки корневого канала за счет бактерицидного эффекта, раскрытия и очищения системы корневого канала и создания благоприятных условий для герметичного пломбирования корневых каналов вследствие удаления смазанного слоя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гутманн Дж. Методика «краун-даун»: стандарт качества очистки и расширения корневого канала в современной эндодонтии. *Новости Densply* 2003; 8: 52-55.3.
2. Колмакова И. Клиническая оценка эффективности ультразвуковой обработки корневых каналов при пульпитах и хронических периодонтитах. *Дент-Арт*. 2004; 2; 37-40.5.
3. Макеева И.М., Пименов А.Б., Жохова Н.С. Применение эндодонтической системы 401, аппарата Пьезон-Мастер 400 и гипохлорида натрия при подготовке корневого канала к obturации. *Институт стоматологии* 2006; 3:25-27.6.
4. Макеева И.М., Туркина А.Ю. Выведение продуктов механической и медикаментозной обработки канала за апикальное отверстие при использовании различных эндодонтических инструментов. *Стоматология* 2005, №5; 5-7.
5. Петрикас А.Ж., Овсепян А.П., Горева Л.А. и др. Боль после пломбирования корневых каналов зубов. *Новости Densply* 2002; 7: 51-55.7.
6. Barnett F., Trope M., Khoja M., Tronstad L. Bacteriological status of the root canal after sonic, ultrasonic and hand instrumentation. *Endodontics and Dental Traumatology*. 2005; 1: 228-231.

SUMMARY

ROOT CANAL TREATMENT AT PULPITIS, PERIODONTITIS USING ULTRASOUND

Tatishvili N., Abashidze N., Gogishvili Kh.

Tbilisi State Medical University, Department of Therapeutic Stomatology; Georgian-German Clinic of Implantology "HBI-dentImplant"

The aim of our research was the clinical estimation of ultrasound efficiency during root canal treatment at pulpitis, periodontitis. 446 root canals of 164 single and *multi-rooted teeth* were used for this study. Teeth were treated and monitored for 3 months, 6 months, 9 months, 1 year, 1,5 year, 2 year. All teeth with periapical destructive changes had periapical destructive lesions in x-ray imaging.

Patients were divided into two groups. Endodontic treatment of first group combined mechanical and chemical processing with ultrasound divide Pieson Master-400, Endosonore profiles, sodium hypochlorite (NaOCl) + canal lubricant (EDTA). In a second group we used the traditional layout of treatment pulpitis end periodontitis. According to our results, in a first group the X-ray improvement was – after 3 months in I group in 53 (64,6±0,7%) patients, in the II group - 44 (53,65±2,3%); after 6 months in the I group –59 (71,9±2,2%), in the II group –56 (68,29±0,54%); after 9 months in the I group –62 (75,6±0,56%), in the II group – 56 (68,29±0,54%); after 1 year in the I group - 70 (85,36±0,18%), in the II group – у 63 (76,83±0,53%); after 1,5 year in the I group - 76 (92,68±2,8%), in the II

group - 65 (79,26±0,5%); after 2 years in the I group - 77 (93,9±2,7%), in the II group –65 (79,27±2,11%).

We can conclude, that the ultrasound preparation of the root canal leads us to the considerable lowering of complication of endodontic treatment, though doesn't guarantee their complete absence.

In the end we can resume that the usage of ultrasound preparation during endodontic treatment considerably exceed the effectiveness of chemical irrigation of root canal. That is because of its bactericide effect, opening and cleaning root canal system, creation favorable conditions for hermetic filling of root canal after removal of smear line.

Key words: ultrasound, pulpitis, periodontitis, root canals treatment.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПУЛЬПИТОВ И ПЕРИОДОНТИТОВ

Татишвили Н.Г., Абашидзе Н.О., Гогешвили Х.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапевтической стоматологии; Грузино-немецкий центр имплантации «HBI-dentImplant»

Целью нашего исследования явилась клиническая оценка эффективности ультразвуковой обработки корневых каналов при пульпитах и хронических периодонтитах.

Нами было пролечено и проконтролировано в отдаленные сроки (3 мес., 6 мес., 9 мес., 1 год, 1½ года, 2 года) 446 корневых каналов 164 одно- и многокорневых зубов. Пациенты были распределены в две группы. В первой группе для механической и медикаментозной обработки корневого канала дополнительно использовали ультразвуковой аппарат Piezon master-400 с Endosonore профайлами («EMS», Швейцария), дополнительно применяли антисептик гипохлорид натрия в сочетании с эндолубрикантом, а во второй группе пациентов лечили по вышеописанной схеме.

В результате наших исследований следует заключить, что использование ультразвука при эндодонтическом лечении существенно превышает эффективность медикаментозной обработки корневого канала за счет бактерицидного эффекта, раскрытия и очищения системы корневого канала и создания благоприятных условий для герметичного пломбирования корневых каналов вследствие удаления смазанного слоя.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛАЗЕРНЫХ АППАРАТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Татишвили Н.Г., Ивериели М.В., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапевтической стоматологии;
Грузино-немецкий центр имплантации «HBI-dentImplant»*

Стремительный технический прогресс последних десятилетий привел к массовому внедрению в медицину физических методов лечения. Особое место среди них занимает лазерный свет, обладающий широким терапевтическим спектром действия [1,3]. Использование лазера в медицине датируется второй половиной прошлого столетия, практически сразу после его обнаружения [2].

Термин “лазер” является аббревиатурой английских слов Laser Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER), которое переводится как “усиление света вынужденным излучением”.

Основным компонентом лазера является активная среда, в которой активируемые электроны излучают фотоны. В зависимости от типа активной среды различают нижеприведенные виды лазера: твердотельные (кристаллические) - эрбиевый (Er:YAG), неодимовый (Nd:4aG), гольмиевый (Ho:4) лазера; жидкостные на красителе; газовые: CO₂ - лазер: полупроводниковые, или диодные [1,4,5].

В зависимости от энергии лазерного луча различают лазеры с “мягким” (мВт-Вт) и “жестким” (Вт-кВт) излучением. К лазерам с “жестким” излучением относятся хирургические лазеры. Кроме того, по уровню безопасности они делятся на лазеры I, II, IIIa, IIIb, IV классов, а по характеру воздействия – обратимого и необратимого действия. Большинство лазеров, применяемых в стоматологии, принадлежат к IIIb и IV классам [3,6].

Для лазерных лучей характерны следующие свойства: когерентность, т.е. пики и провалы всех волн лазерного луча появляются согласованно; коллимированность (параллельность) – в отличие от солнечного света, лазерный луч проходит большие расстояния не девергируясь; монохроматичность (одноцветность) – лазерный луч представляет собой световые колебания с одной длиной.

Характер воздействия лазерных лучей на ткани зависит от консистенции ткани, многих физических факторов. Действие лазерного излучения на ткани сводится к следующим эффектам: фотохимическому, фототермическому, фотоабляции, плазменной абляции и фотомеханической фрагментации тканей.

Лазерный свет обладает широким спектром лечебного и профилактического действия. Он вызывает выраженный противовоспалительный эффект, нормализует микроциркуляцию, понижает проницаемость сосудов, обладает фибринолитическим свойством, стимулирует обмен веществ, регенерацию тканей и повышает содержание кислорода в них, ускоряет заживление ран, предотвращает образование рубцов после операции и травм, оказывает нейротропное, анальгезирующее, миорелаксирующее, десенсибилизирующее, бактериостатическое и бактерицидное действие; стимулирует систему иммунной защиты, снижает патогенность микрофлоры, повышает ее чувствительность к антибиотикам. Кроме того, лазерный свет обладает еще одним весьма ценным свойством – общим воздействием на основные системы организма – нейрогуморальную, иммунную и др., обеспечивает гомеостаз и резистентность организма к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов [1,4,5].

Противопоказаниями к применению лазера являются: тяжело протекающие заболевания сердечно-сосудистой системы: нарушение сердечного ритма; атеросклероз; кардиосклероз с выраженным нарушением коронарного кровообращения; церебральный склероз с нарушением мозгового кровообращения; аневризма аорты; недостаточность кровообращения II степени; заболевания крови; заболевания нервной системы с резко повышенной возбудимостью; тяжелая степень сахарного диабета в некомпенсированном состоянии и при неустойчивой компенсации; гипертиреоз; выраженная и тяжелая степень эмфиземы легких; функциональная недостаточность почек; злокачественные опухоли [2,3,5].

Универсальные свойства лазерного воздействия используются в различных отраслях практической медицины – хирургии и терапии.

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка эффективности лазерных аппаратов “Оптодан” (Россия) и портативного лазера “Beurer” (Германия) при комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 90 лиц в возрасте от 18 до 45 лет, из них 54

(60,0±0,77%) - женщины и 36 (30,0±0,7%) - мужчин. У 26-и (28,9±0,9%) пациентов был диагностирован хронический рецидивирующий афтозный стоматит, у 6-и (6,7±1,5%) – многоформенная экссудативная эритема, у 16-и (17,8±1,46%) – кандидозный ангулит, у 4-х (4,44±1,03%) – язвенная форма красного плоского лишая, у 10-и (11,06±2,8%) – декубитальная язва слизистой оболочки полости рта, а у 28-и (31,1±1,48%) - острый герпетический стоматит (диаграмма). Все пациенты были практически здоровы и не имели противопоказаний к физиотерапевтическим процедурам. Перед началом лечения всем пациентам были рекомендованы средства индивидуальной гигиены с надлежащими рекомендациями.

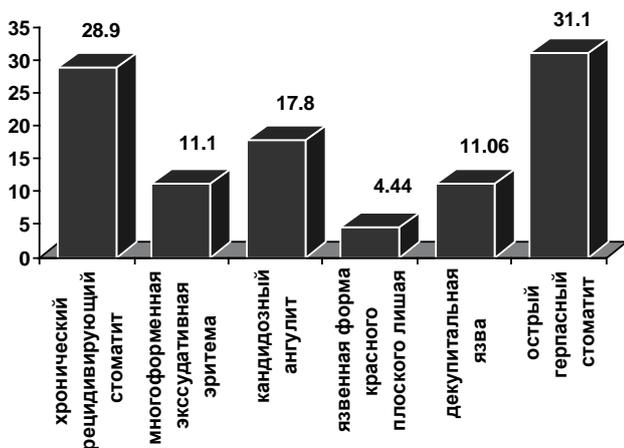


Диаграмма. Распределение заболеваний слизистой оболочки полости рта среди исследуемых пациентов

Пациенты были распределены в две группы по 45 пациентов в каждой из них: 13 - с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, 14 - с острым герпетическим стоматитом, 3 - с многоформенной экссудативной эритемой, 8 – с кандидозным ангулитом, 2 – с язвенной формой красного плоского лишая и 5 – с декубитальной язвой. Всем пациентам проводилось симптоматическое лечение в зависимости от форм и тяжести заболевания, местная антисептическая обработка полости рта, а также использовали дентально-адгезивную пасту «Солкосерил». Пациентам первой группы дополнительно проводилась лазеротерапия с физио-, магнито-, и рефлексотерапевтическим аппаратом «Ортодан». С учётом стадии патологического процесса при воспалении применяли I-режим, экспозиция 1-2 сек, а при стимуляции регенерации – II-режим, с той же экспозицией.

Во второй группе проводилось аналогичное лечение, только вместо полупроводникового аппарата «Оптодан» лазеротерапия проводилась портативным аппаратом «Beurer». Несмотря на положительный результат, анализ результатов лечения пациентов обеих групп показал, что все пациенты первой группы отмечали

значительное уменьшение боли непосредственно после процедуры, аппарат «Оптодан» выявил ярко выраженный противовоспалительный и стимулирующий регенерацию эффект, отсутствие рецидивов и сохранение четкости красной каймы губ при герпесе. Во второй группе, по сравнению с первой, процесс регенерации длился на 3-4 дня дольше.

Особенно это касается лазерного аппарата «Оптодан», при помощи которого лечение не вызывает побочных эффектов и легко переносится больными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кунин А.А., Мадковский Д.Г. Лечение пульпитов и периодонтитов с применением гелий-неонового лазера. *Стоматология* 1982; 2 (4): 55-58.
2. Прохончуков А.А., Жижина Н.А. Лазеры в стоматологии. М.: 1986; 176.
3. Прохончуков А.А., Жижина Н.А. Применение лазерного физиотерапевтического аппарата «Оптодан» для профилактики и лечения стоматологических заболеваний. Метод. рекомендац. М.: 2004; 26.
4. Прохончуков А.А., Жижина Н.А., Балашов А.Н. и др. Лазерная терапия заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта. *Стоматология* 1996; 2(3): 55-62.
5. Прохончуков А.А., Мельников М.А. Лазерный полупроводниковый физиотерапевтический аппарат нового поколения «Оптодан». *Стоматология* 1997; 1: 56-59.
6. Рабинович И.М., Дальинский И.В., Милохова Е.П., Семенова Л.Л., Назыров Ю.С. Применение лазерного аппарата «Оптодан» для лечения осложнений пульпитов и периодонтитов. *Клиническая стоматология* 1998; 2: 16-18.
7. Advance in Nd: YAG-Laser. New-York: 1997; 5:76-87.
8. Application of the international classification of Diseases to Dentistry and Stomatology Third Edition-World Health Organization. Geneva: 2005; 298.

SUMMARY

COMPARATIVE ESTIMATION OF LAZER DEVICES IN COMPLEX TREATMENT OF ORAL CAVITY MUCOUS MEMBRANE DISEASES

Tatishvili N., Iverieli M., Abashidze N., Gogishvili Kh.

Tbilisi State Medical University, Department of Therapeutic Stomatology; Georgian-German clinic of Implantology "HBI-dentImplant"

The aim of the study was to compare laser devices «Opto-dan» and portative laser «Baurer» in complex treatment of oral cavity mucous membrane diseases.

We studied 90 patients: 54 female (60,0±0,77%) and 36 (30,0±0,7%) men from 18 to 45 years old. All patients had different forms of oral mucosal diseases: *Stomatitis aphthosa chronica recidiva* had 36 patients (28,9±0,9%);

Erythema exudativum multiforme – 10 patients (6,7±1,5%), *Candidosis angulitis* – 26 patients (17,8±1,46%), *Lichen ruber planus ulceroza* – 4 patients (4,44±1,03%), *Trauma mechanicum acutum* – 12 patients (11,06±2,8%), *Stomatitis herpetica* - 28 patients (31,1±1,48%). All the patients were practically healthy and had no contraindications for physiotherapy. Before treatment to all patients had been recommended means of individual hygiene and several recommendations.

The patients were divided into two groups. Every group consisted of 45 patients. 13 patients with *Stomatitis aphthosa chronica recidiva*, 14 - *Stomatitis herpetica*, 3 - *Erythema exudativum multiforme*, 8 - *Candidosis angulitis*, 2 - *Lichen ruber planus ulceroza*, 5 - *Trauma mechanicum acutum*.

All the patients underwent symptomatic treatment according to the form and gravity of disease. Patients in a first group in addition had laserotherapy with a laser device "Optodan". Patients in a second group underwent laserotherapy with a portative device (Baurer).

The positive results were achieved in both groups, though the first group patients mentioned considerable reduce of pain right after procedures. Our research proved the high effectiveness of laserotherapy in complex treatment of oral cavity mucous membrane diseases. Treatment with device "Optodan" is the most preferable.

Key words: laserotherapy, oral cavity diseases, mucous membrane diseases.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛАЗЕРНЫХ АППАРАТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Татишвили Н.Г., Ивериели М.В., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапевтической стоматологии, Грузино-немецкий центр имплантации «HBI-dentImplant»

Целью нашего исследования являлась сравнительная оценка лазерных аппаратов "Оптодан" (Россия) и портативного лазера "Beuger" (Германия) при комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта.

В исследовании принимали участие 90 лиц в возрасте от 18 до 45 лет, из них 54 (60,0±0,77%) - женщины и 36 (30,0±0,7%) - мужчин. Все пациенты были практически здоровы и не имели противопоказаний к физиотерапевтическим процедурам. Перед началом лечения всем пациентам были рекомендованы средства индивидуальной гигиены с надлежащими рекомендациями.

Пациенты были распределены в две группы по 45 пациентов в каждой. Всем пациентам проводилось симптоматическое лечение в зависимости от форм и тяжести заболевания, местная антисептическая обработка полости рта, а также использовали дентально-адгезивную пасту «Солкосерил». Пациентам первой группы дополнительно проводилась лазеротерапия с физио-, магнито-, и рефлексотерапевтическим аппаратом "Ортодан". С учётом стадии патологического про-

цесса при воспалении применяли I-режим, экспозиция 1-2 сек, а при стимуляции регенерации – II-режим с той же экспозицией.

Во второй группе проводилось аналогичное лечение, только вместо полупроводникового аппарата "Оптодан" лазеротерапия проводилась портативным аппаратом "Beuger". Несмотря на положительный результат, анализ результатов лечения пациентов обеих групп показал, что все пациенты первой группы отмечали значительное уменьшение боли непосредственно после процедуры, аппарат "Оптодан" выявил ярко выраженный противовоспалительный и стимулирующий регенерацию эффект, отсутствие рецидивов и сохранение четкости красной каймы губ при герпесе. Во второй группе, по сравнению с первой, процесс регенерации длился на 3-4 дня дольше.

Исходя из наших данных, при лечении заболеваний слизистой оболочки рта рекомендуем использование лазерного аппарата "Оптодан". Лечение указанным препаратом не вызывает побочных эффектов и легко переносится больными.

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВОСПОЛНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПЕРИОДОНТИТОВ

Погосян Ю.М., Арутюнян А.А., Погосян А.Ю., Лалаян Б.К.

НИЗ МЗ РА, кафедра пластической и челюстно-лицевой хирургии; Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии

Основным и широко распространенным методом исследования качественных и количественных характеристик показателей костной ткани является рентгенологический метод. Вплоть до последних достижений науки и внедрения высокотехнологичных подходов в области анализа рентгенизображений, клинические исследования базировались преимущественно на результатах визуальной оценки пленочных рентгенограмм.

В практике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии применялись, преимущественно, прицельные интраоральные снимки (контактные, интерпроксимальные, окклюзионные), ортопантограммы, кранио-фасциальные снимки в различных проекциях, компьютерная томография [1,3,4,12,15]. За последние годы разработаны разнообразные методы анализа пленочных изображений, позволяющие в той или иной степени повысить информативность рентгенснимков и представить относительно достоверные результаты. К подобным методам можно причислить измерения с помощью миллиметровой сетки, подсчет индексов относительно различных анатомических ориентиров, применение измерительных шаблонов и метода микрофотографии рентгеновских изображений и т.п. [7,8].

Однако, возросшая потребность к получению более детальной и достоверной информации рентгенизображений, обуславливает внедрение цифровых технологий.

Различные компьютерные программы позволяют со сравнительно большей достоверностью считывать показатели информации и производить аналитические измерения [2,5,14].

Ю.С. Хомяков [13] в своих работах отмечает, что абсолютное значение оптической плотности на рентгенограммах обусловлена также индивидуальными особенностями костной ткани и окружающих мягких тканей. Исходя из этого, автор считает, что более объективным показателем состояния кости следует считать отношение оптической плотности исследуемого участка с таковым интактной кости, которую принимают за условный контроль. Отношение полученных величин автор назвал индексом оптической плотности.

Целью данного исследования явилось методом денситометрического исследования изучить особенности остеогенеза в области дефектов челюстей, образовавшихся после апикотомии, при их замещении комбинацией богатой тромбоцитами плазмой крови с костным матриксом новорожденных поросят или синтетическим гидроксиапатитом ГАП-99.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 78 пациентов с хроническими периодонтитами в возрасте от 19 до 82 лет, из них мужчин - 36, женщин - 42 (таблица 1). Производились резекции корней 105-и зубов. Наиболее часто апикотомия осуществлялась на фронтальных зубах. Диагноз ставился на основании анамнестических и клинических данных, а также радиовизиографического метода исследования. Операция резекции верхушки корня с удалением патологических тканей воспалительно-деструктивного очага проводилась под местной проводниковой и инфильтрационной анестезией.

Таблица 1. Распределение пациентов по исследуемым группам и возрасту

Группы пациентов	Применяемый материал	Распределение по возрасту				Всего
		до 25 лет	26-40 лет	41-60 лет	61-82 лет	
I группа n=78	КМНП+БоТП	4	19	7	2	32
II группа n=26	ГАП-99+БоТП	2	12	9	4	27
Контрольная n=19	Без заполнения	5	7	4	3	19

Периапикальные дефекты замещались двумя видами остеопластических материалов: размельченный деминерализованный костный матрикс новорожденных поросят (КМНП) в одной группе, и искусственный ги-

дроксиапатит (ГАП-99) во второй, сочетанные с богатой тромбоцитами плазмой (БоТП). В качестве контроля исследовались случаи, где дефект восполнялся без заполнения костнопластическим материалом.

Деминерализация костей новорожденных поросят проводилась методом В.И. Савельева [10], а стерилизация и консервация в 0,25% растворе формалина с добавлением антибиотиков (мономицин, канамицин 0,5 г на 1 л) [6], или 0,25% нашатырного спирта [11].

БоТП получали непосредственно во время операции с соблюдением техники заготовки, правил асептики и антисептики [9].

Для получения цифровых данных из рентгенограмм при оценке участков восполнения костных дефектов исследуемых групп в динамике, мы применяли систему радиовизиографической (RVG) денситометрии KODAK Trophy Dental imaging Software 6.7, информативность которой занимает передовые ряды среди имеющихся на сегодняшний день аналогичных систем RVG обработки снимков.

Показатели плотности костной ткани системы Kodak Dental Systems (Trophy) RVG 6100 можно получать в средних значениях, как по всей протяженности дефекта, так и ее конкретное значение на каждой точке данного промежутка. Цифровой интервал степени поглощения рентгенологических лучей составляет от нуля до 256-и уровней яркости, т.е. оттенков серого.

С помощью визуальной оценки цифровых рентгенограмм на мониторе можно с точностью выявить более или менее плотные, минерализованные или, наоборот, разреженные участки, детальность которых отображается с помощью цифровых значений, полученных при денситометрической обработке отдельных участков.

Для уменьшения послеоперационного отека мягких тканей на область вмешательства накладывалась давящая повязка и рекомендовалось наложение холода на зону оперативного вмешательства. Швы удалялись на седьмые сутки. Для профилактики послеоперационных воспалительных осложнений назначались антибиотики широкого спектра действия.

Динамика восполнения периапикальных очагов оценивалась данными денситометрического анализа в сроках – в день операции, спустя 1,3 и 6 месяцев после операции.

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном периоде у всех пациентов отмечались умеренные боли в зоне вмешательства, отеки и слабая гиперемия мягких тканей; у 2-х (2,6%) пациентов отмечалось онемение нижней губы; у 18-и (24,1%) выявлена подвижность резецированных зубов I степени.

Результаты клинических наблюдений в послеоперационном периоде позволили отметить, что у пациентов, у которых дефект заполнялся КМНП с применением БоТП, отек был выражен незначительно, только у двух пациентов в группе с применением ГАП-99 и БоТП возникли выраженный послеоперационный отек, болевые реакции и субфебрильная температура.

Цифровые рентгеновские изображения в послеоперационном периоде позволили оценить восполнение послеоперационного дефекта. Комбинация КМНП и БоТП, введенная в полость, не были рентгеноконтрастными. Денситометрические показатели в этой группе составили $44,1 \pm 6,5$; в третьей группе на тот же срок - $41,7 \pm 5,7$ денситометрических единиц. Несколько иная картина представлялась в группе с применением комбинации ГАП-99 и БоТП. Если в случаях с КМНП и в случаях без заполнения плотность в области дефекта сразу после заполнения была минимальной, а контрастность крайне низка вследствие достаточно высокой проницаемости лучей сквозь деминерализованный матрикс, то в случае с ГАП-99 наибольшая плотность, которая превосходила показатели интактной кости, по данным денситометрических единиц наблюдалась сразу после заполнения и составляла $179,4 \pm 7,2$, а по мере резорбции и замещения приближалась к показателям в норме (таблица 2).

Таблица 2. Показатели плотности в единицах RVG системы

Исследуемые группы	Средние показатели плотности кости на исследуемые сроки			
	Исходн.	1 мес.	3 мес.	6 мес.
КМНП+БоТП (n=32)	$44,1 \pm 6,5$	$82,4 \pm 9,8$ P<0.01	$149,7 \pm 8,7$ P<0.001	$157,1 \pm 7,4$ P<0.001
ГАП99+БоТП (n=27)	$179,4 \pm 7,2$	$173,1 \pm 9,4$ P>0.05	$162,4 \pm 8,1$ P>0.05	$151,0 \pm 7,2$ P>0.05
Без замещения (n=19)	$41,7 \pm 5,7$	$57,6 \pm 9,4$ P>0.05	$78,5 \pm 8,7$ P>0.05	$101,3 \pm 8,5$ P<0.01

На 3-4-ые сутки отек и болевые ощущения постепенно исчезали.

Спустя месяц на месте послеоперационной раны прослеживался тонкий рубец. На этот срок показатели минеральной плотности в области дефекта в первой группе повысились, в третьей группе отмечалось повышение оптической плотности, хотя оно уступало таковому в первой группе. Во второй группе прослеживалось некоторое снижение денситометрических показателей.

Спустя три-шесть месяцев у пациентов первой группы показатели плотности практически приближались к таковым интактных участков; во второй группе, в связи с частичным рассасыванием гранул гидроксиапатита, показатели плотности были снижены. У пациентов

третьей группы также наблюдалось увеличение оптической плотности кости, однако даже на 6-ом месяце наблюдений плотность кости достоверно была низкой.

Ниже приводим подробное описание методики на примере клинического случая.

Больная Н., 29-и лет, обратилась с жалобами на боли и выделения из свищевого хода в области 34-го зуба. При осмотре (рис. 1а) выявлен свищевой ход на слизистой по проекции корня причинного зуба и положительная перкуторная реакция. На основании клинико-анамнестических, а также рентгенологических данных был поставлен диагноз “хронический гранулирующий периодонтит 34-ого зуба”. Под местным обезболиванием была проведена операция резекции верхушки корня и замещение образовавшегося дефекта размельченным КМНП в сочетании с БоТП (Рис.1.d).

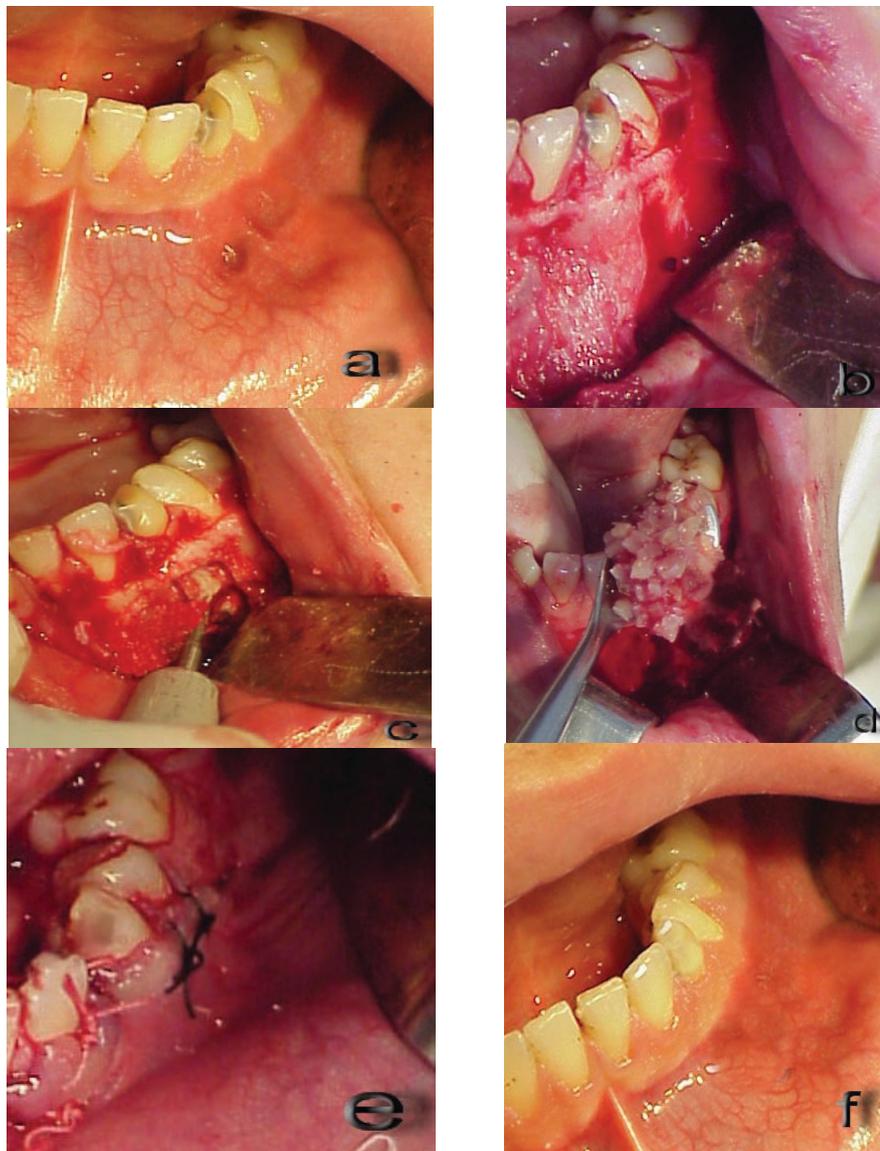


Рис. 1. Этапы операции - резекции верхушки 34-го зуба: а) свищевой ход 34-ого зуба, б) наружная поверхность костной ткани, с) резекция апикальной части корня, d) дефект заполняется смесью размельченного ДКМНП и БоТП, е) рана после ушивания, f) состояние слизистой спустя 1 месяц после операции

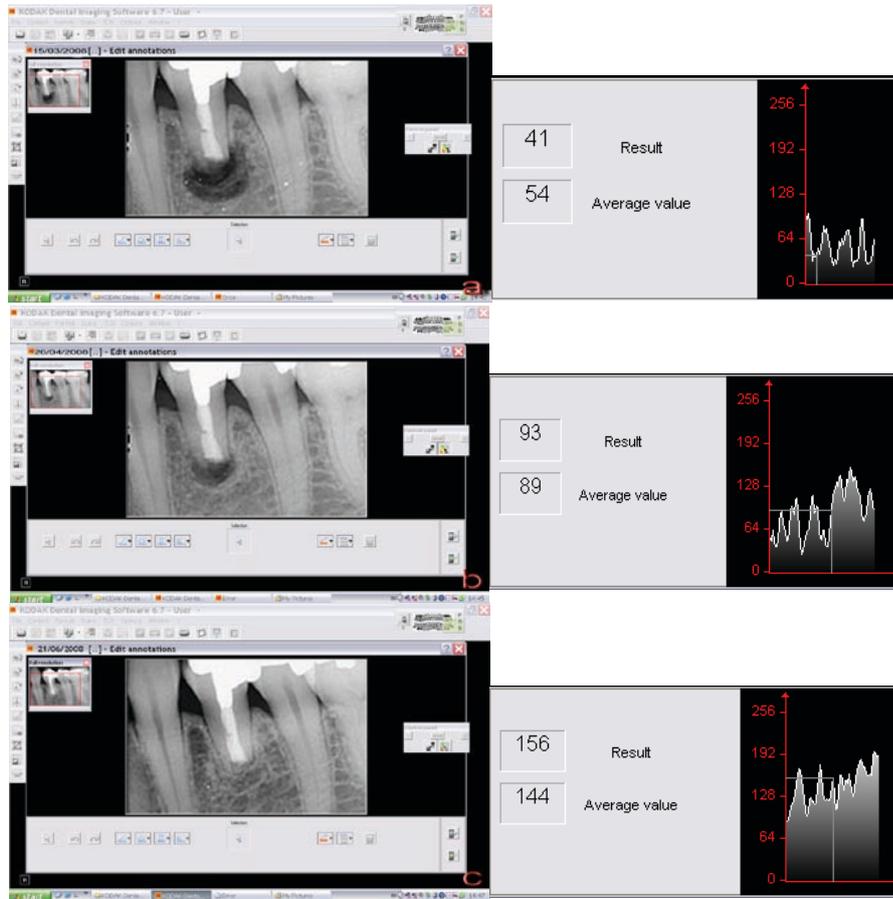


Рис. 2. Регенерация в области дефекта костной ткани после апикотомии:
а) в день операции; б) спустя месяц; в) через 3 месяца

На диаграмме наглядно отображена динамика увеличения показателей плотности исследуемого участка в зависимости от применяемого костнопластического материала (рис. 3.).

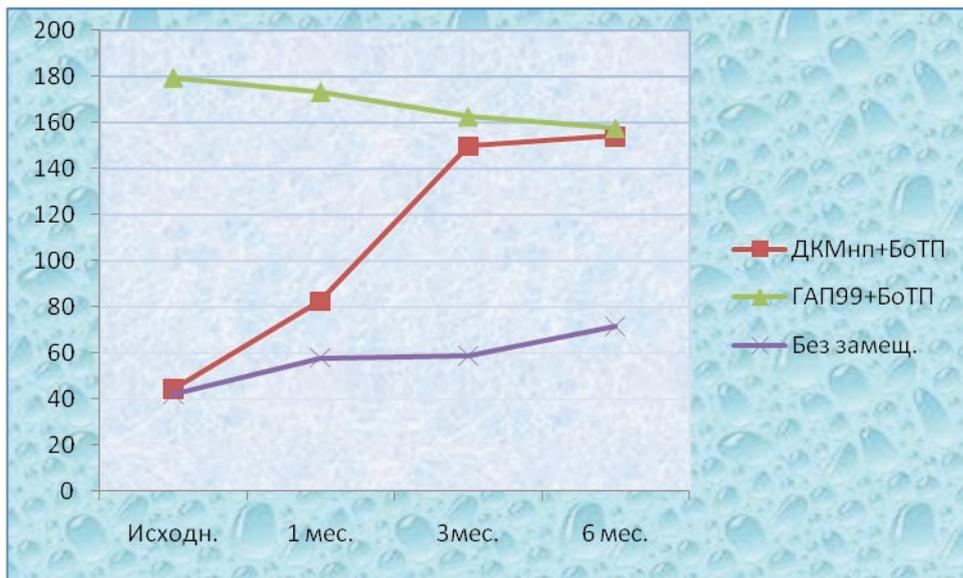


Рис. 3. Графическое изображение динамики восстановления периапикального костного дефекта, исходя из показателей денситиметрической обработки

Таким образом, благодаря внедрению в диагностическую практику методов денситометрических исследований можно более достоверно вычислить динамику постоперационной репаративной регенерации костной ткани. Результаты проведенных наблюдений объективно показали высокую эффективность хирургического лечения хронических периодонтитов с применением КМНП в комбинации с БоТП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Ю.И., Лесник В. Н. Компьютерная томография в диагностике заболеваний челюстно-лицевой области. *Стоматология* 1988; 2: 89-92.
2. Кашапов И.Г., И.Ф. Шайхутдинов, В.Н. Вшивцев, Д.И. Шайхутдинова, Л.И. Кашапова. Система компьютерной обработки и анализа ортопантомограмм челюстно-лицевой области. Сборник статей научной конференции стоматологов РБ. Уфа: 2000; 55.
3. Кишковский А.Н., Тюгин Л.А., Есиновская Г.Н. Атлас укладок при рентгенологических исследованиях. Л.: «Медицина»; 1987; 68-215.
4. Михайлов А.Н. Рентгенологическая энциклопедия. Справочник врача- рентгенолога и рентгенлаборанта. Минск; 2004: 508-522.
5. Мухаметшина Л.И., Рентгеносемиотика хронического генерализованного пародонтита и возрастных инволютивных изменений нижней челюсти. Автореф. дисс... канд. мед. наук. 2008;22.
6. Парфентьев В.Ф., Эйнгорн А.Г., Разводовский В.Д. Консервация костной ткани в растворах формалина слабых концентраций. Цито, методическое письмо. М.: 1970; 12.
7. Рабухина Н.А., Аржанцев А.П. Рентгенодиагностика в стоматологии. М.: МИА; 1999: 452.
8. Рабухина Н.А., Голубева Г.И., Перфильев С.А. Спиральная компьютерная томография при заболеваниях челюстно-лицевой области. М.: 2006; 128.
9. Робустова Т.Г. Имплантация зубов. Хирургические аспекты. М.: «Медицина» 2003; 451-452.
10. Савельев В.И. Заготовка и консервация деминерализованных костных трансплантатов. Метод. рекомендации. Л.: 1984;14.
11. Саркисян А.М. Сравнительная морфофункциональная характеристика остеоиндуктивных свойств костного матрикса при различных методах стерилизации и консервации. Автореф. дисс. канд. Мед. наук. Ереван: 1991; 18.
12. Сперанская А.А., Черемисин В.М. Компьютерно-томографическая диагностика новообразований глотки, челюстно-лицевой области и гортани (второе издание) Санкт-Петербург: 2006;119.
13. Хомяков Ю.С. Индекс оптической плотности кости. Вестник рентгенологии и радиологии 1975; 3: 25-27.
14. Шайхутдинов И.Ф., Шайхутдинова Д.И., Вшивцев В.Н., Кашапова Л.И. Применение методов математической статистики в анализе ортопантомограмм сочлонижнечелюстного сустава. Материалы всероссийского симпозиума, международной специализированной выставки «Стоматология Урала – 2003г.». Уфа: 2003; 155–156.
15. Шехтер И.А., Воробьев Ю.И., Кательников М.В., Атлас рентгенограмм зубов и челюстей в норме и патологии. М.: «Медицина»; 1968: 257.

SUMMARY

DENSITOMETRIC INVESTIGATION OF THE DYNAMICS OF BONE DEFECTS REGENERATION IN SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS

Poghosyan Y., Haroutyunyan A., Poghosyan A., Lalayan B.

Scientific Research Institute of Ministry of Health RA, Chair of Plastic and Maxillofacial Surgery; Yerevan State Medical University, Chair of Surgical Stomatology

Apicotomy of 105 teeth of 78 patients with chronic periodontitis has been performed. The periapical defect were filled with two kinds of osteoplastic matter: the first group was treated with demineralised bone matrix of newborn pigs (DB-MNP), the second group with artificial hydroxyapatite, while both matters were enriched with platelet rich plazma (PRP). As a third, control group, cases. The defects of which were not filled with osteoplastic matter, were investigated.

The dynamics of the regeneration of bone defects was studied based on the data of densitometric investigation. The results of objective observations have revealed high efficiency of surgical treatment of chronic periodontitis with the filling with DBMNP in combination with PRP.

Key words: bone defects, chronic periodontitis, surgical treatment.

РЕЗЮМЕ

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВОСПОЛНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПЕРИОДОНТИТОВ

Погосян Ю.М., Арутюнян А.А., Погосян А.Ю., Лалаян Б.К.

НИЗ МЗ РА, кафедра пластической и челюстно-лицевой хирургии; Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии

У 75-и пациентов с хроническими формами периодонтитов были проведены апикотомии 105-и зубов. Периапикальные дефекты заполнялись двумя видами остеопластических материалов. У первой группы пациентов – деминерализованным костным матриксом новорожденных поросят (КМНП), у второй – синтетическим гидроксиапатитом ГАП-99. Оба материала использовались в комбинации с богатой тромбоцитами плазмой крови (БоТП). У третьей (контрольной) группы пациентов дефекты не запол-

нялись каким либо материалом. Результаты динамики костной регенерации оценивались по показателям рентгенологической денситометрии и объективно пока-

зали высокую эффективность хирургического лечения хронических периодонтитов с применением КМНП в комбинации с БотП.

OVERVIEW OF REFERRALS TO MENTAL HEALTH SERVICES IN GEORGIA

Chkonia E., Kenchadze V.

Tbilisi State Medical University, Department of Neuromedicine, Tbilisi, Georgia

The prevalence of mental illnesses in society is difficult to measure accurately as current techniques are relatively poor [2]. The WHO World Mental Health Survey Consortium analyzed data from 6463 face-to-face household surveys with adults in 14 countries. The data varied widely from 4.3 percent in Shanghai to 26.4 percent in the United States [7], in Georgia it is reported to be 9.5 percent in 2004.

Mental health professionals argue that data provided by Ministry of Health of Georgia should be treated with great caution as the official rates of mental disorders are likely to be largely underestimated, especially for new cases. The most significant reason of this could be focus on referral to mental health institution and ignoring the private sector [1,5].

Since 1995, due to the new legislation mentally ill patients have had the freedom not to be registered as psychiatric patients [3]. The state psychiatric program covers the cost of treatment for only limited types of mental disorders (BBP - Basic Benefit package) and patients with other psychiatric problems have no benefit to refer to institutional mental health care. Stigma and discrimination are additional barrier for referral [4]. Mental health services other than state subsidized health services are hardly available or have no standardized screening programs for statistical purposes. Due to these the number of people with mental disorders officially registered at psycho-neurological dispensaries and official statistics concerning incidence and prevalence of different psychiatric disorders could not reflect reality [6].

In order to understand the gap between official data and real needs in mental health care we compare statistical data of state institutions and private practice.

Material and methods. We obtained the referral information from Asatiani psychiatric hospital, Gotsiridze psycho-neurological dispensary and private psychiatrist. We used structured questionnaire for screening referral information

[9,10], e.g. number of patients, diagnoses, treatment options and number of appointments. The questionnaire was designed based on ICD-10 definitions [8].

Results and their discussion. Total number of patients referred to the Gotsiridze psycho-neurological dispensary in January 2009 was 2021 patients: 1238 patients with diagnoses of schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (F20-29), 414 patients with organic mental disorders (F00-09), 247 patients with different degrees of mental retardation (F70-79), 106 patients had mood disorders with psychotic symptoms (F30-39), 15 patients with developmental and behavioral disorders (F80-89, F90-99) and only one patient with phobic anxiety disorder (F40) (Table).

157 patients were admitted to the Asatiani psychiatric hospital during January 2009; 118 patients had diagnoses of schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (F20-29), 28 patients had organic mental disorders (F00-09), one patient had severe mental retardation (F70-79), 6 patients had mood disorders with psychotic symptoms (F30-39) and one had mental and behavioral disorders due to use of alcohol (F10). The youngest patient was nineteen years old and the oldest 83 years old. Psychotic male patients were two times more likely than female patients to be institutionalized (107m/48f) (Table 1). The prevailed number of hospitalized males (107 males vs. 94 females) could indicate that psychiatric clinics remain to have restraint rather than treatment importance.

Two hundred and four patients were consulted by private psychiatrist in January 2009. Most of the patients had different types of mood disorders predominantly depression with or without psychotic symptoms and neurotic, stress related and somatoform disorders. Four patients were less than 17 years old and three more than seventy years old. Almost same number of male and female patients referred to the private sector (110m/94f) (Table).

Table. Number of consulted patients in January 2009

Code	Diagnoses	Asatiani Psychiatry Hospital	Gotsiridze Psychoneurological Dispensary	Private Psychiatrist
F00-F09	Organic, including symptomatic, mental disorders	28 (18%)	414 (20,5%)	8 (3,9%)
F10-F19	Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use	1 (0,65%)	0	1 (0,5%)
F20-F29	Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders	119 (76,8%)	1238 (61,3%)	54 (26,5%)
F30-F39	Mood [affective] disorders	6 (3,9%)	106 (5,2%)	66 (32,6%)
F40-F48	Neurotic, stress-related and somatoform disorders	0	1 (0,05%)	53 (26%)
F50	Eating disorders	0	0	3 (1,5%)
F51	Sleep disorders	0	0	5 (2,5%)
F60-F69	Disorders of adult personality and behaviour	0	0	13 (6,4%)
F70-F79	Mental retardation	1 (0,65%)	247 (12,2%)	1 (0,5%)
F80-F89	Disorders of psychological development	0	15 (0,74%)	0
F90-F98	Behavioural and emotional disorders with onset usually occurring in childhood and adolescence	0	0	0
Total number of patients		155	2021	204

The Asatiani Psychiatry Hospital and Gotsiridze Psychoneurological Dispensary with great proportion serve patients with schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (76,8% and 61,3% respectively) and organic mental disorders (18% and 20,5%), while patient with

mood disorder and neurotic, stress-related and somatoform disorders preferred private psychiatrist. Only few patients with eating, sleep and personality disorders visited psychiatrist, in spite of the fact that no any state health program is available for them (Fig.).

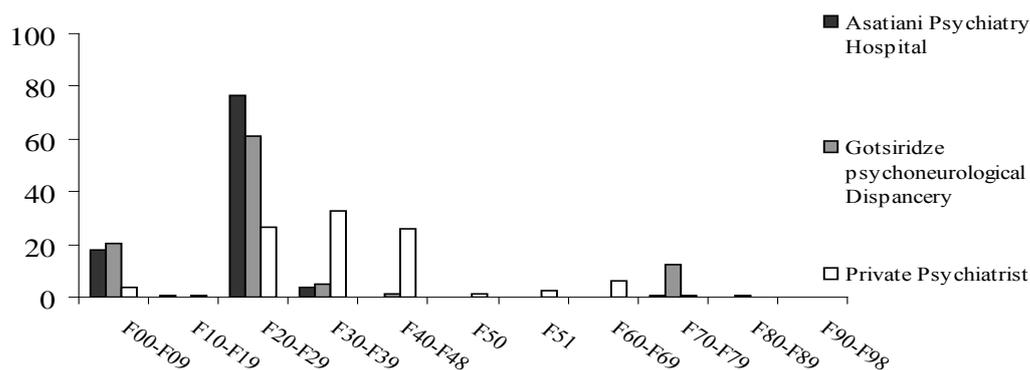


Fig. Percentage of psychiatric referral in January 2009

Special facilities for mentally ill children and adolescent as well as for elderly people are in great demand. Mainly private health professionals and NGOs (non governmental organizations) support and supervise them. Weak communication and poor relationship between different organizations, undeveloped referral system between existing health services make extremely difficult to seek professional care [4,5].

There is a great gap between demands and available mental health services here in Georgia. People with different psychiatric problems (e.g. sleep and eating disorders), especially young and elderly persons seldom are seen by psychiatrist. Patients with mood and neurotic, stress-related and somatoform disorders prefer private health professionals rather than state institutions. Hence, the

official data concerning the prevalence of mental illnesses in Georgia are highly underestimated and could not reflect real demands.

REFERENCES

1. Fisher WH, Geller JL, Pandiani JA. The changing role of the state psychiatric hospital: Health Aff (Millwood). 2009; 28(3):676-84.
2. Kessler RC, Üstün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI): Int J Methods Psychiatr Res. 2004;13(2):93-121.
3. Law of Georgia on Psychiatric Care; Parliament of Georgia. 1995.
4. Dickstein L.J. The Social Psychology of Stigma. Am J Psychiatry 2002; 159:162.
5. Sharashidze M, Naneishvili G, Silagadze T, Begiashvili A, Sulaberidze B, Beria Z. Georgia mental health country profile: Int Rev Psychiatry 2004;16(1-2):107-16.
6. Sharashidze M, Vorisek I, Giguashvili N, Sanikidze N. The Situation of People with Mental Health Problems and People with Intellectual Disabilities in Georgia: (Needs Assessment Report) 2004.
7. Susser E, Schwartz S, Morabia A, Bromet EJ. Psychiatric Epidemiology: Searching for the Causes of Mental Disorders: Oxford University Press: 2006.
8. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: World Health Organization: 1992.
9. Vickar GM, North CS, Downs D, Marshall DL. A randomized controlled trial of a private-sector inpatient-initiated psychoeducation program for schizophrenia: Psychiatr Serv. 2009; 60(1):117-20.
10. Walker P, Haeney OG, Naik PC. Attitudes to referral to community mental health teams: a questionnaire study: Psychiatric Bulletin 2005; 29: 213-214.

SUMMARY

OVERVIEW OF REFERRALS TO MENTAL HEALTH SERVICES IN GEORGIA

Chkonia E., Kenchadze V.

Tbilisi State Medical University, Department of Neuro-medicine, Tbilisi, Georgia

The prevalence of mental illnesses in society is difficult to measure accurately as current techniques are relatively poor. Mental health professionals argue that data provided by Ministry of Health of Georgia concerning the prevalence of mental illnesses should be treated with great caution as the official rates of mental disorders are likely to be largely underestimated. The most significant reason of this could be focusing on referral to state mental health institution and ignoring the private sector. In order to understand the gap between official data and real needs in mental health care we compare statistical data of state institutions and private practice.

The structured questionnaire was used for obtaining referral information from the Asatiani Psychiatric Hospital, Gotsiridze Psycho-Neurological Dispensary and a private psychiatrist.

Results: The state institutions with great proportion serve patients with schizophrenia, schizotypal, delusional and organic mental disorders, while patient with mood disorder and neurotic, stress-related and somatoform disorders preferred private psychiatrist. People with different psychiatric problems (e.g. sleep and eating disorders), especially young and elderly patients seldom are seen by psychiatrist. Conclusions: Hence, the official data concerning the prevalence of mental illnesses in Georgia are highly underestimated and could not reflect real demands.

Key words: mental health services, referral information.

РЕЗЮМЕ

ОБЩИЙ АНАЛИЗ ПОСЕЩАЕМОСТИ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ СЛУЖБ В ГРУЗИИ

Чкониа Е.Д., Кенчадзе В.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Ввиду отсутствия соответствующей системы учета, изучение распространенности психических заболеваний среди населения остается сложным и весьма актуальным вопросом. Официальные данные министерства здравоохранения Грузии, по мнению работников психиатрического сервиса, являются заниженными и, к сожалению, не отражают действительности, так как, по всей вероятности, учитывается посещаемость больными только государственных психиатрических учреждений и игнорируется учет частного сектора.

Для наглядности несоответствия между действительным положением и официальными показателями психиатрических заболеваний и посещаемости нами проведен сравнительный анализ статистических данных государственных и частных психиатрических служб.

Посещаемость рассчитывалась посредством изучения и анализа структурированного, специализированного, общепринятого и стандартизированного вопросника, заполненного администрацией психиатрической клиники им. Асатиани, психоневрологического диспансера им. Гоциридзе и частными психиатрами.

В государственных учреждениях с большим преимуществом обслуживают больных шизофренией, шизотипными и бредовыми расстройствами (76,8% - в психиатрической клинике им. Асатиани

и 61,3% - в психоневрологическом диспансере им. Гоциридзе), а также больных органическими психическими нарушениями (18% и 20,5%, соответственно), тогда как больные с аффективными и невротическими отклонениями, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами, предпочитают пользоваться услугами частного (приватного) психиатра. Больные, страдающие другими психическими нарушениями (расстройства приема пищи, сна, личности, поведения

и т.д.), особенно детского, подросткового и старческого возраста, вообще, редко обращаются к психиатру.

Исходя из описанной ситуации, очевидно, что официальные данные о распространении психических заболеваний в Грузии в значительной степени занижены и не соответствуют реальному состоянию и, как следствие, реальным потребностям психиатрического сервиса.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЛАКТО-G И ЛИНЕКС ПРИ КИШЕЧНОМ ДИСБАКТЕРИОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО СЛЕПОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Зубадалашвили¹ Н.Г., Махвиладзе² М.А., Диасамидзе³ М.Т., Абулашвили¹ Н.Н.

¹Противосептический центр им. В. Бочоршвили; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³GM Pharmaceuticals Ltd

Известно, что симбиотическая микрофлора человека имеет важное общебиологическое значение для организма на протяжении всей его жизни. Она определяет ряд значимых параметров – физиологических, биохимических, иммунологических и служит чувствительным индикатором здоровья. Велика роль микрофлоры человека как в поддержании гомеостаза организма, так и в возникновении заболевания.

Установлено, что нормальная микрофлора, являясь постоянным обитателем кишечника, способствует выработке секреторных иммуноглобулинов, поддерживает высокие уровни муцина.

Нормальная микрофлора кишечника играет главную роль в предотвращении колонизации кишечника болезнетворными микробами. Посредством нормальной микрофлоры в кишечнике образуются необходимые организму жирные кислоты, происходит переход пре-витаминов в витамины.

Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника оказывает негативное влияние на защищенность организма от инфекции, способствует аллергизации организма, повышает мутагенный потенциал клеток.

Значимая роль в развитии дисбактериоза отводится нарастающей медикаментозной нагрузке организма.

Исходя из вышеизложенного, значимая роль в сохранении здоровья отводится восстановлению нормального биоценоза организма.

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности препаратов лакто-G и линекс в лечении кишечного дисбактериоза у взрослых больных.

Материал и методы. В клиническое исследование были включены 100 больных дисбактериозом кишечника в возрасте 18-76 лет. Женщин было 63, мужчин – 37.

Критериями включения в исследование являлись: пациенты старше 18-и лет с дисфункцией кишечника; понос (действие кишечника 3 и больше раз) или запоры; рези в животе; метеоризм; урчание.

Критериями исключения из исследования являлись: беременные и кормящие женщины; аллергия к компонентам исследуемого препарата; острая форма кишечной инфекции; любая форма кишечной инфекции, требующая антибиотикотерапии; болезнь Крона; неспецифический язвенный колит; синдром малабсорбции; опухоли желудочно-кишечного тракта; болезнь Гиршпрута (мегаколон).

Все пациенты были обследованы врачом, участвующим в исследовании. У всех больных исследовали кал бакте-

риоскопически и бактериологически до начала лечения и после двухнедельного и месячного курса лечения.

Качественное и количественное исследования микрофлоры кишечника включало: определение общего количества кишечной палочки и количества лактозодефицитных и гемолитических штаммов; определение общего количества бифидобактерий, лактобактерий и кокковых форм. Определение наличия и установление количества патогенных и условнопатогенных представителей кишечных микроорганизмов: сальмонелл, эшерихий, протеуса, энтеробактерий, сераций, клебсиелл и цитробактерий в 1 г кала. Данные количественного и качественного состава микрофлоры кишечника позволяли определить степень дисбактериоза.

Посредством микроскопирования кала устанавливалось наличие и количество слизи, лейкоцитов и эритроцитов, а также переваренных и непереваренных клеток в препарате.

Определяли также наличие простейших и яиц глистов и биогельминтов.

Пациенты I группы получали линекс, II группы – лакто-Г.

Результаты и их обсуждение. В каждой группе были 31 женщина и 19 мужчин, выше 40-ка лет - 26 и 30 пациентов, соответственно.

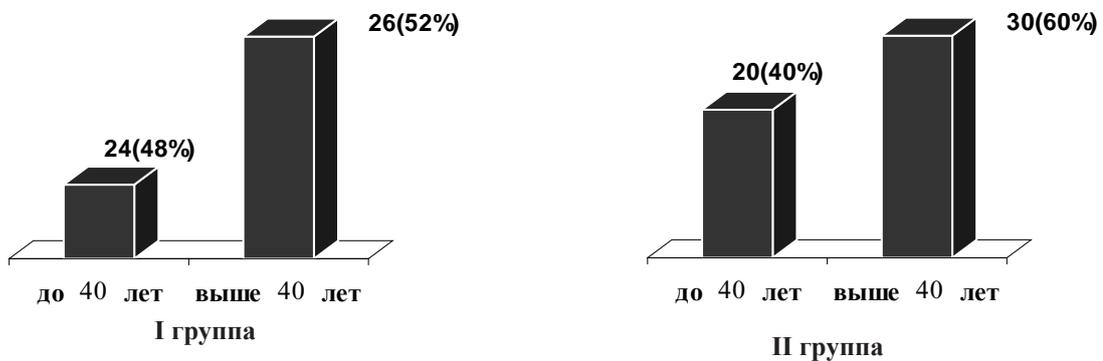
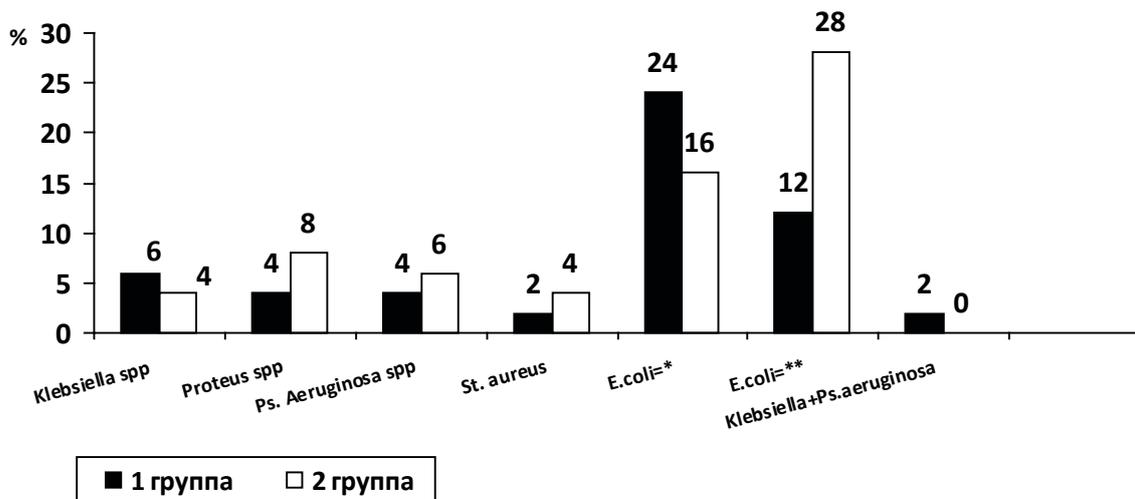


Диаграмма 1. Распределение больных в группах по возрасту

При микроскопическом исследовании кала в обеих группах в 100% случаев была обнаружена слизь в среднем и большом количестве. Отмечались единичные лейкоциты в поле зрения, эритроциты выявлены только в одном случае. Протозоа не зафиксировалась ни в одном случае.

В I группе у 9-и (18%) и во II группе у 11-и (22%) больных была обнаружена патологическая флора: клебсиелла, протеус, псевдомона и стафилококк, в одном случае была выявлена ассоциация клебсиеллы и псевдомоны в количестве 10^5 и выше; что касается биоваров E.coli, в обеих группах были обнаружены гемолитические штаммы с неполной ферментацией



* - лактозанегативные (60-90%)

** - гемолитические штаммы $>10^4$

Диаграмма 2. Наличие патологической флоры в кале до лечения

Микробиологическим исследованием выявлены степени дисбактериоза в обеих группах.

В I группе дисбактериоз IV степени выявлен у 16-и (32%) пациентов, III степени - у 22-х (44%), II степени - у 11-и (22%) и I степени - у 1-го (2%) больных.

Во II группе IV степень дисбактериоза выявлена у 14-и (28%) больных, III степень - у 20-и (40%), II степень - у 11-и (22%) больных и I степень - у 5-и (10%) больных. В обеих группах дисбактериоз протекал с диарейным синдромом, только у 8% больных I группы и 10% II группы – с запорами (диаграмма 3).

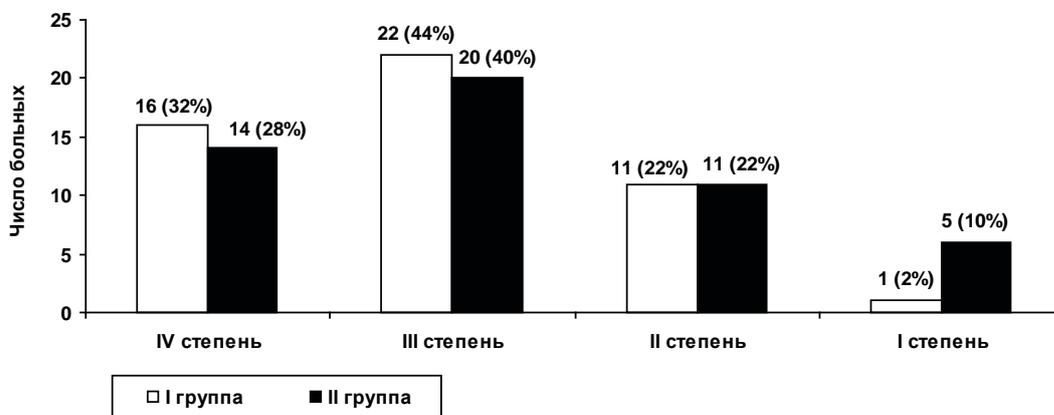


Диаграмма. 3. Распределение больных по степени дисбактериоза до лечения

По клиническим данным, при дисфункции кишечника чаще всего имело место учащенное действие кишечника, что создавало пациенту дискомфорт и снижало

уровень качества жизни. На II месте был метеоризм, затем приступообразные боли в животе и урчание.

Таблица 1. Клинические признаки дисбактериоза и частота их проявления до лечения

Клинический симптомы	Число больных	
	I группы	II группы
Учащенное действие кишечника	46 (92%)	45 (90%)
Метеоризм	30 (60%)	35 (70%)
Схваткообразные боли в животе	16 (32%)	15 (30%)
Урчание	6 (12%)	4 (8%)
Запоры	4 (8%)	5 (10%)

При повторном визите оценка больных производилась только клинически. Большинство больных оценивали свое состояние как улучшение (таблица 2).

Таблица 2. Степень клинических проявлений дисбактериоза спустя 2 недели от начала лечения

Клинические симптомы	I группы	II группы
Учащенное действие кишечника	12 (24%)	7 (14%)
Метеоризм	14 (28%)	15 (30%)
Схваткообразные боли в животе	6 (12%)	6 (12%)
Урчание	1 (2%)	0
Запоры	3 (6%)	3 (6%)

После месячного лечения клинически себя здоровыми считали 40 (80%) больных I группы и 44 (88%) больных II группы. У двух больных с запорами было

клиническое улучшение – была снижена доза слабительных препаратов (таблица 3).

Таблица 3. Клинические признаки дисбактериоза и частота их проявления после месячного лечения

Клинический показатель	I группа	II группа
Учащенное действие кишечника	7 (14%)	4 (8%)
Метеоризм	8 (16%)	4 (8%)
Запоры	2 (4%)	2 (4%)

Всем больным повторно были сделаны микроскопия кала и микробиологическое исследование.

У 9-и больных I группы и 11-и II группы микроскопически оставалась слизь в большом количестве и непереваренные клетки превалировали над переваренными. На основании микробиологического обследования установлена степень дисбактериоза после окончания лечения в обеих группах.

В I группе III-IV степень дисбактериоза снизилась

по сравнению с изначальными данными с 38-и (76%) пациентов до 6-и (12%), во II группе с 34-х (68%) до 7-и (14%), соответственно. Микробиологически полное выздоровление отмечалось в 4-х (8%) случаях во II группе и не зафиксировано в I группе.

I-II степень дисбактериоза зафиксирована в I группе у 44-х (88%) больных (до лечения у 24%); во II группе в 39-и (78%) случаях (до лечения у 32%). Микробиологически полное выздоровление наступило у 4-х (8%) больных во II группе и не зафиксировано в I группе.

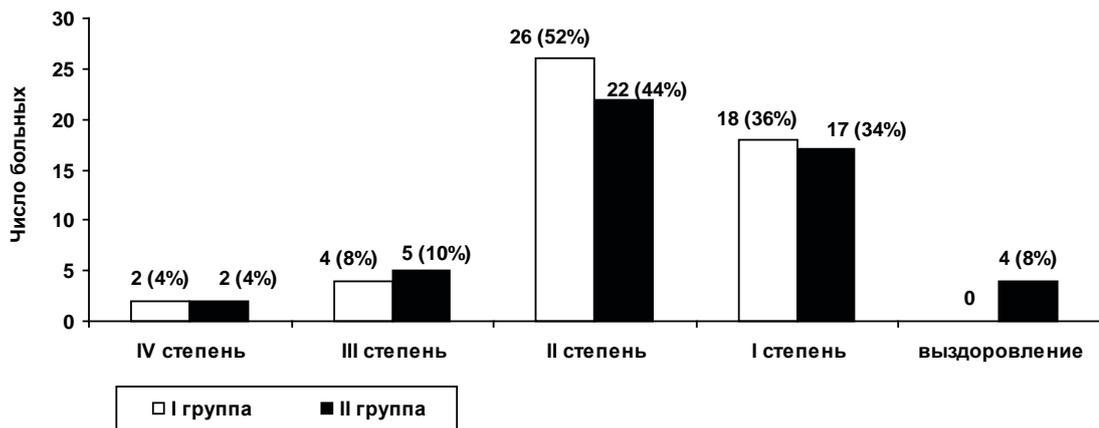


Диаграмма. 4. Распределение больных по степени дисбактериоза после лечения

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что в обеих исследуемых группах после месячного лечения имело место достоверное улучшение степени дисбактериоза.

Исследуемые препараты дали лучший эффект при лечении дисбактериоза, сопровождаемого синдромом диареи.

Полное микробиологическое выздоровление имело место только во второй исследуемой группе у 4-х пациентов.

При тяжелом (III-IV степень) дисбактериозе месячный курс лечения недостаточен для полного выздоровления больных в обеих исследуемых группах.

Продолжительность курса лечения обеими препаратами определяется степенью тяжести дисбактериоза.

ЛИТЕРАТУРА

- Кацитадзе Т., Чилая Ш., Имнадзе П., Тевзадзе Л. Особенности количественных и качественных показателей микрофлоры кишечника детей-беженцев из Абхазии. Сакартвелос Самедицино Моамбе 2003; 3: 22-27.
- Бочков И.А., Юрко Л.П., Юдицкая Н.М., Лавренева Э.С. Характеристика микрофлоры кишечника в различных возрастных группах населения Москвы. Ж. «Инфекционные болезни» 2007; 5(4): 75-78.
- Покровский В.И. Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека. М.: 1999; 10-11.
- Cucchiara S. The microbionics in IBD in different age groups. IBD in Different Age Groups. Madrid Spain 2009; 34.
- Guarner F. Prebiotics, probiotics and helminths: The natural solution? IBD in Different Age Groups. Madrid, Spain 2009; 100.
- Jorjoliani L., Karseladze R., Saginadze L., Bigvava T. Prognostic value of intestinal bacterial flora and mucosal immunity during infancy in the development of inflammatory bowel diseases in adults. IBD in Different Age Groups. Madrid, Spain 2009; 35.

7. Parente F., Greco S., Molteni M. et al. Imaging of inflammatory bowel diseases using bowel ultrasound. Eur. J. Gastroenterology

and hepatology 2005; 17: 283-291.

SUMMARY

THE COMPERATIVE STUDY OF LINEX AND LACTO-G IN TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH DISBACTERIOSIS

Zubadalashvili¹ N., Makhviladze² M., Diasamidze³ M., Abulashvili¹ N.

¹V. Botchorishvili Antiseptic Center; ²Tbilisi State Medical University; ³GM Pharmaceuticals Ltd

The quantitative and qualitative disturbance of structure of intestine microflora show negative influence of process of adoption and digest of food stuffs, causes allergy of organism and has predisposition for development of infection.

100 patients were investigated with chronic disfunction of intestine-50 patients in each group. In all patients were investigated coprogramme before treatment, after 2 weeks and one month. The patients of the first group were treated with Linex, in the second group – with Lacto-G.

In both groups before treatment disbacteriosis was revealed. Investigation of feces showed pathological flora in 18% and 22% cases accordingly. Improvement of microflora of intestine in both groups was noticed after treatment. The results of the clinical and laboratory tests showed that one month course of treatment improved clinical and microbiological parameters.

Key words: disbacteriosis, Linex, Lacto-G, treatment.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЛАКТО-G И ЛИНЕКС ПРИ КИШЕЧНОМ ДИСБАКТЕРИОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО СЛЕПОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Зубадалашвили¹ Н.Г., Махвиладзе² М.А., Диасамидзе³ М.Т., Абулашвили¹ Н.Н.

¹Противосептический центр им. В. Бочоршвили; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³GM Pharmaceuticals Ltd

Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника оказывает негативное влияние на процессы усвоения и переработки пищевых продуктов, способствует аллергизации организма, предрасполагает к развитию инфекции.

В исследование были включены 100 больных с хронической дисфункцией кишечника, по 50 больных в каждой группе. У всех больных была изучена копрограмма до лечения, после двухнедельного и месячного лечения. Больные I группы получали линекс, II группы - лакто-G.

В обеих группах до начала лечения был выявлен дисбактериоз I-IV степеней, из кала была получена патологическая флора в 18% и 22% случаев соответственно. После проведенного лечения в обеих группах отмечалось улучшение микрофлоры кишечника. Результаты лечения в обеих группах значительно не различались. Следует отметить, что месячный курс лечения дал более выраженное улучшение как клинических, так и микробиологических параметров.

КРИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМОДЕКОЗА КОЖИ

Беридзе Л.Р., Кацитадзе А.Г., Кацитадзе Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра дерматологии и венерологии;
Батумская клиническая больница*

Демодекоз - широко распространенное хроническое паразитарное заболевание кожи человека и животных, возбудителями которого являются клещи - *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis*. Большинство исследователей считают их условно-патогенными паразитами.

Паразитирование небольшого количества этих клещей может протекать весьма долго бессимптомно, до включения тех или иных факторов, которые ведут к развитию аллергии, характеризующейся выраженной клинической картиной (поражение кожи лица, блефарит). Аллергенами, способными sensibilizировать организм, могут также быть продукты жизнедеятельности и распада клещей [1-3,8,10].

Кожа поражается преимущественно в области носо-лабиальных складок, носа, подбородка и век. Случаи обнаружения этих клещей на других участках кожи (волосистой части головы, губах, шее, ушных раковинах, груди, спине, животе и лобковой области) немногочисленны и специалистами расцениваются как атипичные.

Клинически демодекоз проявляется в возникновении на коже пациентов в виде эритематозных пятен, телеангиэктазий, очаговой или диффузной инфильтрации, мелко- или крупнопластинчатого шелушения, папул розового или красного цвета, папулопустул, а также макропустул. При запущенных формах болезни наблюдаются очаговое или диффузное утолщения кожи, наличие серозных, иногда кровянисто-гнойных корочек. Все эти морфологически выраженные проявления демодекоза сопровождаются субъективными ощущениями: зуд, жжение, стягивание кожи, уменьшение эластичности и мягкости, вбуравливание в кожу или ползание под ней паразита [5,6,9].

Выделяют эритематозно-сквамозную, папулезную, пустулезную, розацеоподобную, комбинированную и малосимптомную формы демодекоза. Розацеоподобную форму демодекоза ввиду сходства патологических процессов, происходящих в пораженной коже, а также характера внешних проявлений, нередко отождествляют с настоящей розацеа - самостоятельным заболеванием, т.е. своеобразной формой сосудистого невроза, возникающего под воздействием бактериальной и грибковой микро-

флоры. Клещи - *Demodex folliculorum* не являются причиной возникновения розацеа, однако способны значительно усугубить ее течение. Данные литературы [4,7] свидетельствуют, что демодекоз, нередко, сочетается с другими дерматозами, в частности, с простыми угрями (5,7-29,1%) и, особенно, розацеа (77-95%).

Комплексное лечение демодекоза включает как системные, так и местные средства. Перорально назначается далагил, метронидазол, трихопол, терапевтический эффект которых обусловлен улучшением защитных и регенеративных свойств слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, также антипаразитарным воздействием на клещ. При выраженных воспалительных явлениях применяют также антибиотики. Что касается выбора формы местного лечения, оно зависит от состояния кожи и интенсивности протекающего в ней воспалительного процесса. Активно используются мази, содержащие серу и трихопол. Кроме того, на сегодняшний день применяется метод криотерапии, т.е. воздействия на кожу низкомолекулярных агентов - криогенов, позволяющих снизить ее температуру, вызвать спазм поверхностных сосудов, уменьшить воспалительную реакцию, а также действовать антипаразитарно.

Целью исследования явилась оценка эффективности физического метода лечения - криотерапии, в комплексной терапии демодекоза кожи.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 38 больных различными клиническими формами демодекоза обоего пола, в возрасте от 19 до 54-х лет, которые были подразделены на 2 группы. Следует отметить, что у всех больных посредством лабораторного исследования доказано присутствие клеща - *Demodex folliculorum*. В первую группу вошли пациенты (21) с эритематозно-сквамозной формой, на коже лица которых отмечалось возникновение эритематозных пятен, телеангиэктазий, мелко- или крупнопластинчатого шелушения. Высыпания были расположены, в основном, в центральной части лица (лоб, нос, носо-лабиальные складки и подбородок). Вторую группу составили 17 больных, у которых была диагностирована эритематозно-папуло-пустулезная форма демодекоза и отмечались выраженные воспалительные явления с возникновением розово-красных

папул и пустул различной величины. Что касается субъективных ощущений, почти у всех отмечалось чувство зуда, жжения, стягивания кожи, уменьшение ее эластичности и мягкости.

Пациенты с учетом схемы лечения были подразделены на «А» и «В» подгруппы. Им проводилось комплексное лечение в зависимости от клинических показателей. При эритематозно-сквамозной форме больные перорально принимали трихопол - по 1 таблетке (0,25) 3 раза в день, в течение 15-и дней. Пациентам с эритематозно-папулезной формой назначали и антибиотики (тетрацилин, эритромицин) в течение одного месяца. Местное лечение в подгруппе «А» проводилось только кремом розамет (1 раз в день в течение месяца), а в подгруппе «В» – вместе с розаметом применяли процедуры

криотерапии (во второй группе криомассаж проводился после исчезновения пустулезных элементов).

Процедуры криомассажа проводились поверхностно, круговыми движениями на поврежденных участках кожи лица, при этом пациенты ощущали чувство жжения и холода. Продолжительность процедуры составляла 8-10 минут с частотой 3 раза в неделю, всего 10-15 процедур.

Результаты и их обсуждение. Эффективность и качество проведенного нами лечения оценивались по срокам редукции высыпаний, воспалительных процессов и сокращения субъективных ощущений. Окончательный результат лечения оценивался как удовлетворительный и неудовлетворительный. Результаты криотерапии представлены в таблице.

Таблица. Показатели эффективности криотерапии больных демодекозом

Результаты лечения		I группа (n=21)				II группа (n=17)				Всего			
		А		В		А		В		А		В	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Удовлетворительный	клиническое выздоровление	2	20,0	5	45,5	0	-	2	22,2	15	83,3	19	95
	резкое улучшение	4	40,0	4	36,3	3	37,5	4	44,4				
	Улучшение	3	30,0	2	18,1	3	37,5	2	22,2				
Неудовлетворительный	без эффекта	1	10,0	0	-	1	12,5	1	11,1	3	16,6	1	5
	ухудшение	0	-	0	-	1	12,5	0	-				
Всего		10	100	11	100	8	100	9	100	18	100	20	100

Результаты лечения, приведенные в таблице, показывают, что включение криомассажа в комплексную терапию демодекоза оказалось эффективным в большинстве случаев (окончательный результат лечения в подгруппе «В» оценен удовлетворительно в 95% случаев) и вызвало значительно быстрое исчезновение клинических проявлений: так из 20-и больных, получивших комплексное лечение с применением процедур криотерапии, в 19-и случаях отмечено резкое улучшение. Клинические результаты лечения больных оценивались с учетом субъективных и объективных проявлений через 10 дней. Субъективные ощущения – зуд, чувство жжения - уменьшались и исчезали в два

раза быстрее в подгруппе «В» (уже после второй процедуры криомассажа), чем в подгруппе «А». Анализ объективных проявлений (регресс морфологических элементов - эритема, телеангиэктазии, папулы) выявил значительное преимущество криотерапии, обусловленное его сосудосужающим, противовоспалительным, противобактериальным и антипаразитарным действием.

Таким образом, следует заключить, что криотерапия – эффективный метод лечения демодекоза и рекомендуется для широкого использования в практике врачей-дерматологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akilov OE., Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18 (4): 440-4.
2. Czepita D., Kuzna-Grygiel W., Czepita M., Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. Ann Acad Med Stetin. 2007; 53(1):63-7;
3. Damian D, Rogers M. Demodex infestation in a child with leukaemia: treatment with ivermectin and permethrin. Int J Dermatol. 2003; 42(9): 724-6.
4. Forton F., Germaux MA., Brasseur T., De Liever A., Laporte M. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. J Am Acad Dermatol. 2005; 52 (1): 74 -87.
5. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. J Am Acad Dermatol. 2009; 60(3): 453-62.
6. Hall J.A., Keirstead N. Diagnostic dermatology. Demodicosis. Can Vet J. 2005; 46(10): 949-50.
7. Moravvej H, Dehghan-Mangabadi M, Abbasian MR, Meshkat-Razavi G, Association of rosacea with demodicosis. Arch Iran Med. 2007; 10(2):199-203.
8. Raszeja-Kotelba B, Jenerowicz D, Izdebska JN, Bowszyc-Dmochowska M, Tomczak M, Dembińska M. Some aspects of the skin infestation by Demodex folliculorum. Wiad Parazytol. 2004; 50(1):41-54.
9. Zomorodian K., Geramishoar M., Saadat F., Tarazoie B., Norouzi M. Facial demodicosis. Eur J Dermatol. 2004; 14(2): 121-2.
10. Y, Tepe B, Karıncaoglu Kalayci B, Seyhan M. Pseudozoster clinical presentation of Demodex infestation after prolonged topical steroid use. Clin Exp Dermatol. 2008; 33(6): 740-2.

SUMMARY

CRIOTHERAPY IN TREATMENT OF SKIN DEMODECOSIS

Beridze L., Katsitadze A., Katsitadze T.

Tbilisi state medical university, the Chair of Dermatolgy and Veberology; Batumi Clinical Hospital

Demodecosis is wide spread chronic skin disorder caused by the mite – Demodex folliculorum. It frequently involves the mid facial region: nasolabial folder, the nose, the chin and eyes.

The treatment depends on the severity of the inflammatory skin disorder and includes complex of oral and topical drug treatment.

The aim of the study was to determine the efficiency of criotherapy in complex treatment of demodecosis. We have observed 38 patients of both sexes aged 19 – 54. The patients were divided into two groups – “A” and “B”. Patients with erythematosquamosa form of the disease were treated with Trichopol peros and oral antibiotics in case of

inflammatory lesions. For topical treatment in group “A” Rosamet cream was used. In group “B” Rosamet cream and criotherapy were used.

The results of our study have demonstrated effectiveness of criotherapy in combination with Rosamet cream. A significantly faster decrease of inflammatory lesions and reduce the erythema was observed in group “B”.

Therefore the usage of criotherapy with Rosamet cream is recommended to get quick therapeutic effect.

Key words: mite demodex folliculorum, demodecosis; criotherapy.

РЕЗЮМЕ

КРИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМОДЕКОЗА КОЖИ

Беридзе Л.Р., Кацитадзе А.Г., Кацитадзе Т.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра дерматологии и венерологии; Батумская клиническая больница

Демодекоз - широко распространенное хроническое паразитарное заболевание кожи, возбудителями которого являются клещи - Demodex folliculorum. Преимущественно поражается кожа лица в области носолабиальных складок, носа, подбородка и век. Комплексное лечение демодекоза включает как системные, так и местные средства и зависит от интенсивности воспалительного процесса.

Целью исследования явилась оценка эффективности криотерапии в комплексном лечении демодекоза.

Под наблюдением находились 38 пациентов обоего пола, в возрасте от 19 до 54 лет, по схеме лечения они были подразделены на А и В группы. При эритематозно-сквамозной форме больные перорально принимали трихопол, при наличии воспалительных элементов назначались антибиотики. Местное лечение в группе А проводилось только кремом розамет, а в группе В, наряду с розаметом, назначались процедуры криотерапии.

Результаты лечения показывают, что включение криомассажа в комплексную терапию демодекоза оказалось эффективным в большинстве случаев (окончательный результат лечения оценен удовлетворительно в 95% случаев) и вызвало значительно более быстрый регресс субъективных и объективных проявлений болезни, что дает нам право рекомендовать его для широкого использования в практике врачей-дерматологов.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ШЕЙНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА

Фероян Э.В., Кокаиа Л.Э., Сулаберидзе Г.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физической медицины

Остеохондроз позвоночника относится к группе заболеваний, в основе которых лежит дегенерация и деструкция межпозвонковых дисков [2,6].

В зависимости от степени прогрессирования остеохондроза различают три синдрома: первый синдром, раздражение – характеризуется острыми, поверхностными болями с субъективными ощущениями острой, колющей, жгучей, пульсирующей, пронзающей боли; второй, компрессия – характеризуется глубокими, хроническими болями, имеющими тупой, менее четко локализованный, ноющий характер; третий синдром – перерыв проводимости – характеризуется корешковым параличом [5,7,9,10].

Вышеперечисленные факторы не являются прямой причиной развития заболеваний позвоночника, а лишь запускают цепь обменных процессов. Прервать патогенетическую цепь в полном объеме не под силу средствам, используемым в настоящее время в традиционной терапии остеохондроза позвоночника (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), традиционный комплекс лечебной физкультуры (ЛФК), физиотерапия).

Постоянное торможение воспалительных процессов приводит не к ликвидации заболевания, а развитию новых симптомов и ретоксической импрегнации (клеточная фаза гомотоксикоза) [8]. Терапия с помощью биологических препаратов в сочетании с комплексом специальных лечебно-оздоровительных гимнастических упражнений приобретает актуальное значение, т.к. с их помощью, на наш взгляд, возможно приостановить или даже обратить вспять течение патологического процесса в позвоночнике.

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение терапевтической эффективности применения биологических препаратов Traumeel S, Neuralgo-Rheum-Injeel и специального комплекса лечебно-оздоровительных гимнастических упражнений с одной стороны и традиционных аллопатических средств (НПВС, ЛФК, физиотерапия) с другой - при лечении болевого синдрома шейного остеохондроза позвоночника.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 76 больных шейным остеохондрозом (ШО) с симптомами: периартрит плечелопаточный – 4 (5,3%) больных,

эпикондилит плеча – 6 (7,9%), синдром малой грудной мышцы – 8 (10,5%), синдром передней лестничной мышцы – 13 (17,1%), задний шейно-симпатический синдром – 15 (19,7%), синдром корешковой компрессии (C2-T1) – 30 (39,5%) больных. 47 (61,8%) больных в возрасте 31-62 года составили основную группу и 29 (38,2%) – контрольную. Мужчин в данных группах было 22 (28,9%), женщин – 54 (71,1%). Следует отметить, что все обследованные группы больных были сравнимы по возрастному-половому составу, клиническому течению, давности заболевания, этиологическому фактору, были однородны и сопоставимы.

Пациенты контрольной группы (29) получали традиционную терапию остеохондроза позвоночника: инъекции вольтарена (Diclofenac, «Novartis Pharma, Швейцария) 75 мг по 3 мл, через день, внутримышечно, №5, затем таблетки по 25 мг 3 раза в день; МИГ400 (Ibuprofen, «Berlin-Chemie Ag/Menarini Group», Германия) 200 мг по 1 таблетке, 3 раза в сутки после еды, в течение 28-и дней; физиотерапию – фонофорез с индометациновой мазью (Indometacin, «Balkanpharma-Troyan, AD, Болгария») (в неделю 3 раза – всего 12 сеансов); ежедневно – традиционный комплекс лечебной физкультуры [1].

Пациенты основной группы (47) применяли специальный лечебно-оздоровительный комплекс гимнастических упражнений [3]. Продолжительность одного занятия составляла от 10-15 до 35-40 минут. Больные основной группы получали также подкожные (паравертебральные) инъекции биологическими препаратами Traumeel S по 2,2 мл, №14 плюс Neuralgo-Rheum-Injeel по 1,1 мл, №14 фирмы «HEEL» (Германия) в одном шприце, через день, в симметрические болевые точки шеи [8]. Длительность лечения в обеих группах составила 28 дней. Обследование пациентов проводили на 7-ой, 14-ый, 28-ой дни от начала лечения. Эффективность проводимого исследования оценивалась по шкале болевых ощущений, линейным и угловым измерениям, а также по тону мышц шейного региона (по данным мануально-мышечного тестирования) [4].

Полученные данные обработаны методом статистического анализа t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования в основной группе больных ШО уже после первой

процедуры у 27-и (57,4%) пациентов, страдающих выраженными болевыми синдромами частично купировали боли, а у 13-и (27,7%) больных анальгетический эффект стойко сохранялся в течение суток. В контрольной группе аналогичная картина была отмечена у 12-и (41,3%) и 5-и (17,2%) больных, соответственно.

Выраженный болевой синдром купировался практически полностью у 8-и (17%) больных основной группы после первой недели комплексного лечения, а у больных контрольной группы спустя неделю после начала лечения ликвидация болевого синдрома наступила только у 2-х (6,9%) больных (таблица).

Таблица. Динамика изменений показателей болевых ощущений в шейном отделе позвоночника у пациентов в процессе лечения

Группа	Дни месяца	Болевой синдром		
		Незначительный	Умеренный	Значительный
Основная (n=47)	7	8 (17%)	18 (39%)	21 (44%)
	14	20 (42,6%)	17 (36,2%)	10 (21,2%)
	28	33 (70,2%)	14 (29,8%)	-
Контрольная (n=29)	7	2 (6,9%)	10 (34,5%)	17 (58,6%)
	14	7 (24,1%)	8 (27,6%)	14 (48,3%)
	28	12 (41,4%)	8 (27,6%)	9 (31%)

К концу лечения полное купирование ($p < 0,001$) болевого синдрома в основной группе было отмечено у 33-х (70,2%) больных, в контрольной группе только у 12-и (41,4%) больных полностью исчезли боли в шейном отделе позвоночника.

Это подтверждается и рентгенографическими результатами исследования: наибольший объем движений, в среднем, в различных сегментах шейного отдела позвоночника выявлен у больных основной группы ($9,3 \pm 0,2$ мм) по сравнению с контрольной ($8,4 \pm 0,4$ мм).

При выполнении линейных измерений после проведенного курса лечения выявлен значительный прирост гибкости позвоночника при сгибании, разгибании, ротации и наклонах в стороны, причем, достоверно ($p < 0,05$) большие величины приростов отмечены в основной группе, где соответствующие показатели приблизились к показателям здоровых людей.

Мышечное напряжение исчезало параллельно с болевым синдромом, стабилизировалась мозговая гемодинамика, исчезло головокружение. Все больные были в состоянии выполнять работу, требующую внимания, интеллектуального напряжения (диаграмма).

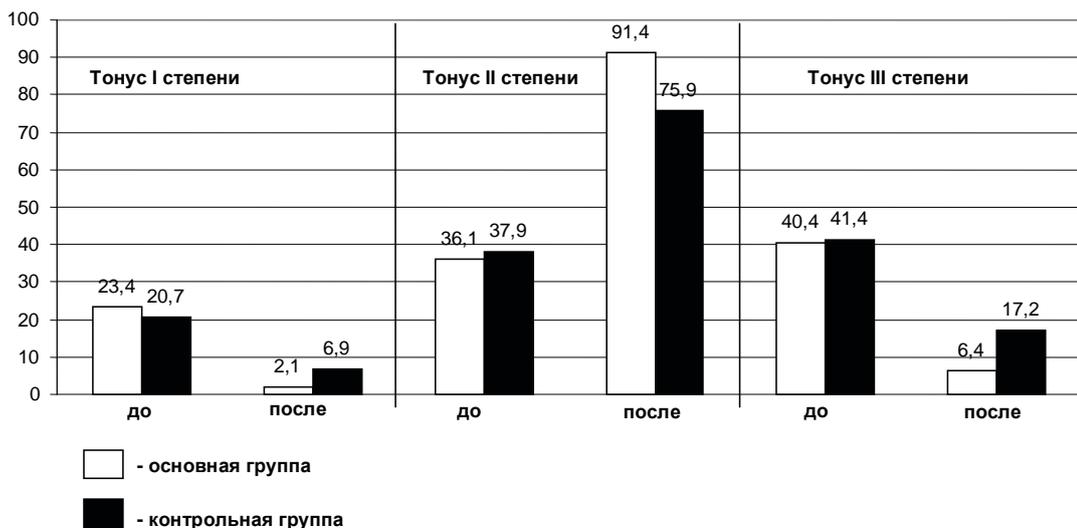


Диаграмма. Исследование мышечного тонуса мышц шеи до и после лечения

Интересно отметить, что среди пациентов основной группы 9 (19,1%) страдали грыжами межпозвоночных дисков (подтвержденных ядерно-магнитной томографией) небольшого размера (2-3 мм) в шейном отделе позвоночника. Всем им было предложено нейрохирургическое вмешательство, от которого пациенты отказались. Нами было проведено лечение данных пациентов по вышеуказанной схеме. Значительное улучшение было отмечено у 5-и (55,6%) больных с данным заболеванием, умеренное – у 4-х (44,4%) больных по окончании курса лечения.

Анализ результатов исследования показал, что применение биологических препаратов в комплексе с лечебно-оздоровительной гимнастикой в основной группе больных привело к достоверному ($p < 0,001$) купированию болевого синдрома по сравнению с контрольной группой, где использовалась традиционная методика.

В течение одного года наблюдений после окончания лечения обнаружилось обострение в основной группе у 4-х (8,5%) пациентов, а в контрольной - у 15-и (51,7%).

Выводы. При изучении результатов комплексного курсового лечения было выявлено следующее: время купирования болевого синдрома определяло длительность курса реабилитационных мероприятий для больных с данной патологией; наилучший лечебный эффект получен у пациентов, у которых патологический процесс затрагивал 1-2 позвоночно-двигательных сегмента и отличался слабой иррадиацией боли в конечности и грудной отдел позвоночника; специальный комплекс лечебно-оздоровительных гимнастических упражнений в сочетании с биологическими препаратами позволяет сократить сроки купирования острых клинических проявлений остеохондроза шейного отдела позвоночника, повысить эффективность восстановления чувствительных, сосудистых, мышечно-тонических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Епифанов В.А. Лечебная физическая культура. М.: Геотар-Мед 2002; 425–431.
2. Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника. Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации 2005; 2 (11): 26–34.
3. Ниши К. Золотые правила здоровья. Санкт-Петербург: 2003; 32–36.
4. Осна А.И. Периодизация шейного остеохондроза. Шейный остеохондроз. Новокузнецк: 1984; 11-22.
5. Суховий М.В., Аверьянов Е.В., Семеняка В.И. Антигемотоксическая терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата. Киев: 2004; 55.
6. Цимбалюк В.И. Traumeel S и Vertigoheel в комплексном лечении шейного остеохондроза. Биологическая терапия 2003; 3: 43–45.

7. Meier O., Hempfing A., Koller H. Answer to the Letter to the Editor concerning “4-and 5-level anterior fusions of the cervical spine”. European Spine Journal 2008; 17(8): 1121-1122.
8. Ordinatio Antihomotoxica et Materia Medica. Baden–Baden: Biologische Heilmittel Heel GmbH 1995; 297; 336.
9. Shmidt I.R., Sayapin V.S., Van C.V., Van L.V., Malevik V.F., Zhestikova M.G., Podkhomutnikova O.V. Effect of Medical and Biological Factors on Neurological Manifestations of Vertebral Osteochondrosis in Residents of the Southern Altai Mountains. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2003; 135(5): 499-502.
10. Zeidler H., Michel B. Differenzialdiagnose der Rückenschmerzen einschließlich Brachialgien und Ischialgien. Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen 2009; 171-246.

SUMMARY

THE COMPLEX APPROACH TO TREATMENT OF PAIN SYNDROME OF CERVICAL VERTEBRAL OSTEOCHONDROSIS

Feroyan E., Kokaia L., Sulaberidze G.

Tbilisi State Medical University, Department of Physical Medicine

The article deals with an investigation of therapeutic efficiency combined with applications of biological preparations and special medical-improving gymnastic exercises at treatment of a vertebral cervical osteochondrosis on the one hand, traditional means on the other hand. 76 patients aged 31-62 have taken part in the given research. The basic group was made by 47 patients and the control group – by 29. The patients of the basic group applied a special complex of medical-improving gymnastic exercises, and also paravertebral injections of biological preparations Traumeel S, Neuralgo-Rheum-Injeel. The patients of the control group received traditional therapy of a vertebral osteochondrosis. Injections of Voltaren (Diclofenac) intramuscularly, MIG400 (Ibuprophen) tablets, phono-phorez with Indometacin ointment, a traditional complex of physiotherapy exercises. Duration of the treatment in all groups has made 28 days. Obtained data testify that by the end of treatment full knocking over of a pain syndrome in the basic group is noted at 71,2 % of patients, in control group only in 41,4 % of patients the pains have completely disappeared in a cervical spine. Thus, therapy by biological preparations in a combination to a complex of special medical-improving gymnastic exercises allows to reduce terms of knocking over of sharp clinical displays of an osteochondrosis of a cervical spine, to raise efficiency of restoration of sensitive, vascular, muscular-tonic frustration, and also allows to avoid neuro-surgical intervention at patients with hernias interspine disks.

Key words: pain syndrome, cervical vertebral osteochondrosis, gymnastic exercises.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ШЕЙНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА

Фероян Э.В., Кокаиа Л.Э., Сулаберидзе Г.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физической медицины

В статье исследовали терапевтическую эффективность сочетанного применения биологических препаратов и специальных лечебно-оздоровительных гимнастических упражнений при лечении шейного остеохондроза позвоночника с одной стороны и традиционных средств - с другой. В данном исследовании приняли участие 76 больных в возрасте 31-62 года. Основную группу составили 47 пациентов, контрольную - 29. Больные основной группы применяли специальный комплекс лечебно-оздоровительных гимнастических упражнений, а

также паравертебральные инъекции биологических препаратов Traumeel S, Neuralgo-Rheum-Injeel. Больные контрольной группы получали традиционную терапию остеохондроза позвоночника: инъекции вольтарена (диклофенак) внутримышечно, МИГ400 (ибупрофен) (таблетки), фонофорез с индометациновой мазью, традиционный комплекс лечебной физкультуры. Длительность лечения во всех группах составила 28 дней. Полученные данные свидетельствуют, что к концу лечения полное купирование болевого синдрома в основной группе отмечено у 71,2% больных, в контрольной группе только у 41,4% больных. Таким образом, терапия биологическими препаратами в сочетании с комплексом специальных лечебно-оздоровительных гимнастических упражнений позволяет сократить сроки купирования острых клинических проявлений остеохондроза шейного отдела позвоночника, повысить эффективность восстановления чувствительных, сосудистых, мышечно-тонических расстройств, а также позволяет избежать нейрохирургического вмешательства у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ АЛЬВЕОЛИТАМИ ЛЕГКИХ

Махмудова С.Ю.

Институт пульмонологии Минздрава Азербайджана

В современных условиях распространенность экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА) быстро растет, и связывают это с развитием тех отраслей промышленности и сельского хозяйства, где человек соприкасается с веществами, способными вызывать аллергические реакции; широким применением лекарственных средств. По данным ряда исследователей, «легкое фермера» (один из наиболее известных ЭАА) встречается у 4-8,6% сельскохозяйственных рабочих [2-5], а распространенность идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) составляет 20,2 случая на 100 тыс. среди мужчин и 13,2 – среди женщин; заболеваемость – 11,3 случая в год на 100 тыс. мужчин и 7,1 – у женщин, увеличиваясь с возрастом [7,11]. Примерно 2/3 больных с ИФА – старше 60 лет [9,10].

Общепризнано, что диагностика ЭАА и ИФА представляет собой сложную проблему в пульмонологии. Своевременная диагностика их очень важна, поскольку

рациональное лечение и устранение контакта с антигеном, особенно в производственных условиях, предотвращает развитие тяжелого фиброза легких и инвалидизацию больного. Установлено, что диагностические ошибки в группе больных этими заболеваниями составляют 75-80% [12-14]. К сожалению, острый альвеолит часто неверно принимается за рецидивирующие респираторные инфекции [6,8]. Больные направляются в пульмонологические стационары слишком поздно – через 1,5-2 года после проявления первичных признаков заболевания. Поэтому необходимо углублять наши знания в этой области, используя уже имеющиеся достижения и совершенствовать диагностический комплекс с учетом современных технических возможностей, что будет способствовать своевременной ранней диагностике заболевания, отбору и формированию групп риска.

Цель настоящего исследования - оценить результаты клинико-рентгенологического анализа, бронхоскопиче-

ского исследования и функциональных тестов легких у больных экзогенным аллергическим альвеолитом и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом.

Материал и методы. Обследовано 89 больных, среди которых 60 больных ЭАА и 29 - ИФА. Средний возраст больных составил $38,3 \pm 5,8$ лет. В зависимости от клинического течения заболевания пациенты были распределены на 3 группы: 21 (23,6%) больной с острым течением (I группа), 25 (28,1%) больных с подострым течением (II группа) и 43 (48,3%) пациента с хроническим течением процесса (III группа). Среди обследованных 31 (34,8%) пациент были птицеводами, 30 (33,7%) пациентов – мукомолами и 28 (31,5%) – табаководами. ЭАА среди птицеводов встречался у 22, среди мукомолов - у 19 и среди табаководов - у 19 человек; ИФА - у 11 мукомолов, у 9 табаководов и у 9 птицеводов. ОРЗ встречались у 58-и, бронхолегочные заболевания - у 38-и пациентов.

Контрольную группу составили 20 здоровых лиц идентичного возраста.

Всем больным, наряду с общим анализом крови проводилось комплексное лучевое исследование, которое включало обзорную рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, а также стандартную компьютерную томографию (КТ) легких и органов средостения в режиме спирального сканирования, с шагом и толщиной среза 10 мм. После выделения зоны наиболее выраженных патологических изменений (“зоны интереса”) выполнялась высокоразрешающая компьютерная томография легких - КТВР с толщиной томографического среза 1,5-2,0 мм. При рентгенографии использован аппарат Axiom Iconos R-100 фирмы Siemens (Германия). Компьютерная томография органов грудной полости выполнялась на аппаратах “Toshiba” - Xpress/SX и X-Vision. Исследование ФВД выполнялось с помощью спироанализатора Spiroanalyzer ST-250 фирмы «Fucuda-Sanyo» (Япония). Бронхоскопия под местной анестезией (лидокаин 1-5%, тримекаин-2-5%, новокаин 5%) проводилась бронхофиброскопами фирмы “Olympus” и “Pentax” трансназально или перорально.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета программ статистического анализа “Statistica” с применением непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов клинических, рентгенологических, бронхоскопических и функциональных исследований показал различную частоту встречаемости определенных изменений. Выявлено, что ОРЗ встречались у 58-и, бронхолегочные заболевания - у 38-и пациентов. При этом у мукомолов и птицеводов хронический бронхит отмечался в 14,6% случаев, соответственно, у табаководов – в 6,7%,

бронхиальная астма соответственно в 3,4, 1,1 и 2,2% случаев. Клиническими проявлениями чаще всего были одышка, кашель, сухие хрипы, ослабленное везикулярное дыхание, тахикардия, синдром «барабанных палочек» и повышение АД. При этом симптом „барабанных палочек“ являлся частым признаком хронического ЭАА и был предвестником неблагоприятного исхода. Основными жалобами больных ИФА были одышка и непродуктивный кашель. Лабораторные тесты при ЭАА и ИФА не несли ценной информации.

При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки у 60-и (67,4%) пациентов выявлены патологические отклонения, из которых ЭАА отмечался у 39-и, ИФА - у 21-го больного. Анализ рентгенограмм показал, что в целом для обследованных пациентов характерными были тени (98,3%), сетчатоподобные изменения (51,7%), инфильтраты (38,3%), фиброзные изменения (31,7%), очаги (30,0%) и фокусы (21,7%). Выявленные рентгенографические изменения, в основном, были сосредоточены по всему полю легких.

По анализу изученных рентгенограмм обследованных больных было определено 6 основных рентгенологических синдромов, присущих альвеолитам: сетчатовидные изменения, симптом «матового стекла», тени, фиброзные изменения, фокусы и инфильтраты. У пациентов с ЭАА в 56,4% случаев определялась сетчатая деформация легочного рисунка, в 41,0% случаев - симптом «матового стекла», в 71,7% случаев – тени, из которых 43,5% случаев были мелкоочаговые и 28,2% случаев - множественные инфильтративные тени. Такие часто встречаемые рентгенографические признаки как фиброз, сетчатовидные изменения, тени, симптом «матового стекла» у обследованных больных наблюдались неодинаково. Так, фиброз чаще встречался у мукомолов: из 19 больных с этим признаком 11 были мукомолы, что указывало на латентное течение заболевания. Тени чаще отмечались у птицеводов: из 29-и выявленных больных 20 были работниками птицефабрики. Сетчатая деформация, рентгенографически определенная у 22-х больных, одинаково часто выявлялась у птицеводов (10 человек) и у табаководов (9 человек). Симптом «матового стекла» чаще был отмечен у табаководов – у 7-и больных из 16-и.

Характерными рентгенографическими признаками, у обследованных больных с ИФА явились: фиброзные изменения – 90,5% случаев, инфильтраты – 57,1%, фокусы – 52,4% и симптом «матового стекла» - 47,6% случаев. Следовательно, общими рентгенографическими признаками были инфильтративные тени и симптом «матового стекла».

Компьютерно-томографическая картина выражалась кистозными изменениями, симптомом «матового стекла», наличием очаговых теней, усилением легочного рисунка (рис.1).

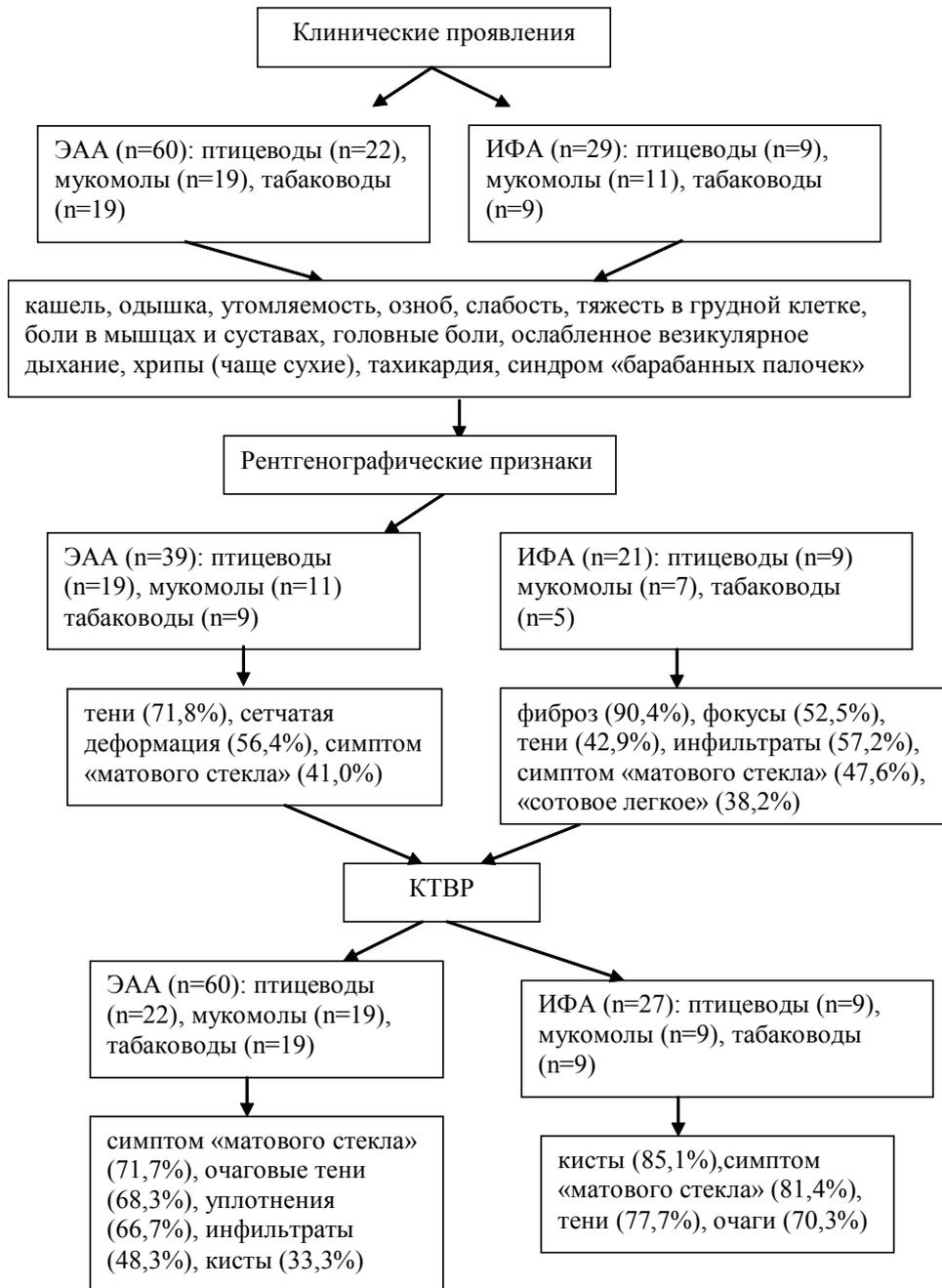


Рис. Алгоритм клиничко-рентгенологического обследования больных альвеолитами

При сравнении полученных результатов рентгенографического и компьютерно-томографического исследований эффективным, на наш взгляд, явилась КТВР. По нашим данным эффективность КТВР достигла 97,7%.

В группе больных ЭАА при проведении рентгенографии изменения были обнаружены у 39 больных (65,0%), при КТВР изменения выявлены у всех 60-и больных. У больных с ЭАА наиболее частыми симптомами, выявленные при КТВР, были: симптом «матового стекла» (71,7%), очаговые тени (68,3%) и уплотнения паренхимы легкого (66,7%). При остром и подостром

течении заболевания превалировал симптом «матового стекла» (18,3 и 23,37% случаев соответственно), при хроническом течении – очаговые тени (40,0%) и уплотнения легочной ткани (33,3%).

С помощью КТВР изменения были выявлены у 27-и (93,1%) из 29-и пациентов с ИФА. Характерными признаками при КТВР явились: нерегулярные линейные тени, снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» и кистозные просветления от 2 до 20 мм в диаметре. У больных с острым течением ИФА чаще отмечались кистозные изменения и симптом

«матового стекла» по 25,9% случаев соответственно. У больных с подострой формой ИФА одинаково часто выявлялись тени (25,9%), симптом «матового стекла» (25,9%) и кистозные изменения (25,9%). В целом кистозные изменения визуализировались у 33,3 и 85,1% пациентов с ЭАА и ИФА, соответственно.

Были использованы 5 видов биопсий (прямая биопсия, браш-биопсия, катетер-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж, чрезбронхиальная биопсия) отдельно и в сочетании. Наибольшие преимущества биопсии определялись при фиброзных изменениях и тенях. При бронхоскопическом исследовании изменения выявлены у 79,8% больных. Наиболее результативным оказалось сочетание браш-биопсии и чрезбронхиальной биопсии, в результате чего удалось определить изменение слизистой оболочки у 11-и из 29-и больных с рентгеногегативной симптоматикой. Выявлено, что бронхологические признаки коррелировали с такими рентгенографическими показателями, как фиброзные изменения и тени. Однако, бронхоскопическая симптоматика, выраженная в утончении или утолщении слизистой бронхов, деформации их устьев, изменении сосудистого рисунка легких, дистонии, не всегда коррелировала с рентгенографическими проявлениями. Сопоставление рентгенограмм и результатов биопсий выявило, что путем сочетания браш-биопсии и чрезбронхиальной биопсии удалось определить изменение слизистой оболочки у 11-и больных с рентгеногегативной симптоматикой. Среди этих больных 4 больные длительно контактировали с мучной пылью, 4 – были табаководами, 3 – птицеводы. При бронхоскопии отмечались однотипные изменения слизистой оболочки в легочной ткани у больных с выраженными рентгенологическими проявлениями и у пациентов с отсутствием рентгенологических признаков. И все же предопределяющим фактором выбора вида бронхоскопии являлись рентгенограммы.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у всех больных с ЭАА и ИФА отмечалось снижение таких показателей, как максимальная скорость выдоха на уровне 25 ($МСВ_{25}$) и остаточный объем легких (ООЛ), что указывало на ухудшение альвеолярной вентиляции. Также часто в обеих группах отмечался низкий общий объем легких (ОЕЛ): в группе больных ЭАА - 92,0% случаев, при ИФА - 86,2% случаев. При ИФА отмечалось большее число больных со сниженным объемом форсированного выдоха ($ОФВ_1$), $МСВ_{75}$ и $МСВ_{50}$ по сравнению с группой больных с ЭАА. Проведенный анализ изменения показателей ФВД показал, что количество больных со сниженной жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) в группе больных ИФА встречалось чаще по сравнению с группой больных с ЭАА и составило 27,6% случаев.

На ранних этапах заболевания показатели спирографии часто были в пределах нормальных значений, однако

уже к первому году болезни наблюдалось снижение: $МСВ_{25}$ и статических объемов – ОЕЛ и ООЛ. Так, у больных длительностью ЭАА в пределах от 6 до 15 лет средние ЖЕЛ и $ОФВ_1$ были достоверно снижены в сравнении со средними величинами этих параметров у больных с длительностью ЭАА до 1 года (на 7,1% и 11,3%, соответственно, $p < 0,05$). Тест Тиффно, в среднем, находился в пределах нормы. У больных ИФА также как и при ЭАА в раннем периоде заболевания изменения параметров ФВД отмечались в меньшей степени.

Функциональное обследование 89-и больных альвеолитами показало изменение ФВД в ранние сроки болезни, выраженные отклонениями $ОФВ_1$. При прогрессировании болезни нарастают рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, снижаются объемные показатели – ЖЕЛ, $ОФВ_1$, тест Тиффно. Таким образом, формируется смешанный (обструктивно-рестриктивный) тип респираторных расстройств.

Мы сочли целесообразным не включать в алгоритм спирометрическое исследование, поскольку полученные результаты функционального исследования не отличались у больных с ЭАА и ИФА. Наши данные сходятся с данными литературы, согласно которым при острой форме ЭАА в картине функциональных нарушений доминирует бронхоспастический компонент с характерным обструктивным синдромом нарушений вентиляции, а при ИФА характерны снижение растяжимости легких, уменьшение легочных объемов, увеличение частоты дыхания при малой его глубине и наличие диффузионных нарушений [1,7]. Исследование ФВД подтвердило то, что при ИФА имеются типичные для ограничительного варианта нарушений вентиляционной способности легких перестройка структуры общей емкости легких – уменьшение общей емкости легких за счет снижения их жизненной емкости.

Таким образом, сравнительный анализ позволил заключить, что метод КТВР более эффективно позволяет распознать поражения легких, проявляющихся на начальных этапах развития столь малыми изменениями, что они зачастую даже при наличии клинических признаков не могут быть своевременно распознаны классическими методами рентгенографии. При ЭАА и ИФА КТВР является более чувствительным и более специфическим методом, чем обзорная рентгенография и поэтому, на наш взгляд, КТ можно считать ведущим методом диагностики диффузных заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Путов Н.М., Илькович М.М. Фиброзирующие альвеолиты. М.: Медицина; 1986: 168.
2. Хоменко А.Г. Сходство и различия профессиональных экзогенных аллергических альвеолитов. Пробл. туберк. 1993; 4: 34-37.

3. Хоменко А.Г., Мюллер С. Шиллинг В. Экзогенный аллергический альвеолит. М.: Медицина; 1987: 271.
4. Хоменко А.Г., Жалалов З. Клинические проявления экзогенного аллергического альвеолита - болезни табаководов. Клин. медицина 1989; 67 (12) 61-65.
5. Хоменко А.Г., Дума З.В., Озерова Л.В. Клинические особенности экзогенного аллергического альвеолита у деревообрабатчиков. Лікарська справа 1991; 8: 91-95.
6. Чучалин А.Г., Копылев И.Д., Аллергические заболевания легких / В кн.: Болезни органов дыхания. М.: Медицина 1990; 7-64.
7. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухоловой природы. Пробл. туберк. 2002; 12: 58-61.
8. Эккерт Х., Ерохин В.В. Морфологическая характеристика экзогенных аллергических альвеолитов. Экзогенный аллергический альвеолит. М.: Медицина 1987; 272.
9. Allen J.T., Spiteri M.A. Growth factors in idiopathic pulmonary fibrosis: relative roles. Respir. Res. 2002; 3: 13.
10. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 646-664.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am. J. Respir. Crit Care Med. 2002; 165: 277-304.
12. du Bois R.M. Diffuse lung disease: a view for the future. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1997; 14 (1): 23-30.
13. Demedts M., Wells A.U., Anto J.M. et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. Eur Respir J. 2001; 18 (Suppl. 32): 2-16.
14. Gross T.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. N. Engl. J. Med. 2001; 345 (7): 517-525.

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY OF DIFFERENT DIAGNOSTIC METHODS IN PULMONARY ALVEOLITIS

Mahmudova S.

Azerbaijan Ministry of Health Institute of Pulmonology

To evaluate and analyze, clinical and roentgenological manifestations of extrinsic allergic alveolitis (EAA) and idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) 89 patients underwent bronchoscopy survey and functional test of lungs. Average age of patients was 38,3±5,8. Among examined 89 patients 31 (34,8%) patients were poultry farmers, 30 (33,7%) – millers, and 28 (31,5%) – tobacco-growers. EAA was found among 22 poultry farmers, 19 tobacco-growers, and 19 millers. IFA was found among 11 millers, 9 tobacco-growers and 9 poultry farmers. Acute respiratory disease (ARD) was found among 58 patients; 38 patients suffer from lung diseases. Control group consisted of 20 healthy

people. Along with general blood analysis, all patients underwent - roentgenological analysis of thorax in two shifts. Recent studies show that CT lung screening is more sensitive than standard lung screening methods in detecting lung disease. Comparative analysis allowed concluding that Real-Time CT method is the most effective. CT lung screening is more sensitive than standard lung screening methods in detecting lung diseases.

Key words: allergic (broncho) alveolitis (EAA), idiopathic fibrosing alveolitis (IFA), lung disease, detecting lung diseases, Real-Time CT, CT lung screening.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ АЛЬВЕОЛИТАМИ ЛЕГКИХ

Махмудова С.Ю.

Институт пульмонологии Минздрава Азербайджана

С целью оценки результатов клинико-рентгенологического анализа, бронхоскопического исследования и функциональных тестов легких у больных с ЭАА и ИФА обследовано 89 больных. Средний возраст больных составил 38,3±5,8 лет. Среди обследованных 31 (34,8%) пациент были птицеводами, 30 (33,7%) пациентов - мукомолами и 28 (31,5%) – табаководами. ЭАА среди птицеводов встречался у 22-х, среди мукомолов - у 19-и и среди табаководов - у 19-и человек; ИФА - у 11-и мукомолов, у 9-и табаководов и у 9-и птицеводов. ОРЗ встречались у 58-и, бронхолегочные заболевания - у 38-и пациентов.

Контрольную группу составили 20 здоровых лиц идентичного возраста.

Всем больным, наряду с общим анализом крови, проводились обзорная рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, стандартная КТ легких и органов средостения в режиме спирального сканирования, высокоразрешающая компьютерная томография легких — КТВР с толщиной томографического среза 1,5-2,0 мм, биопсия, определялось ФВД. Сравнительный анализ позволил заключить, что метод КТВР более эффективно позволяет распознать поражения легких, проявляющихся на начальных этапах развития столь малыми изменениями, что они зачастую даже при наличии клинических признаков не могут быть своевременно распознаны классическими методами рентгенографии. При ЭАА и ИФА КТ является более чувствительным и более специфическим методом, чем обзорная рентгенография.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С ЭКЗОГЕННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ И ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ АЛЬВЕОЛИТАМИ

Махмудова С.Ю.

Институт пульмонологии Минздрава Азербайджана

В настоящее время альвеолиты стали объектом пристального внимания исследователей, поскольку факторы риска их развития и прогрессирования, диагностические и терапевтические подходы к ведению больных во многом остаются не до конца изученными [6].

Альвеолиты, в частности, экзогенный аллергический (ЭАА) и идиопатический фиброзирующий (ИФА) будучи разными по происхождению, клиническим проявлениям и течению, в своей основе имеют общие иммунопатологические механизмы развития. Особую роль в регуляции местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток играют цитокины. Они, являясь участниками и регуляторами иммунных реакций, представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма [1,3,4,8]. Исследование роли цитокинов в патогенезе различных заболеваний является актуальным. Цитокины образуют универсальную полиморфную сеть медиаторов, характерную и для иммунной системы, и для клеток других органов и тканей [4,8,11,12]. Определение концентрации цитокинов в крови и других жидкостях организма имеет прогностическое значение [5,9]. В связи с этим имеется необходимость глубокого изучения состояния и динамики цитокинов у больных альвеолитами.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение некоторых показателей цитокинового статуса у больных экзогенным аллергическим альвеолитом и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом.

Материал и методы. Обследовано 60 больных ЭАА и 29 больных ИФА. Средний возраст больных составил $38,3 \pm 5,8$ лет. В зависимости от клинического течения заболевания пациенты были распределены на 3 группы: 21 (23,6%) больной с острым течением (I группа), 25 (28,1%) больных с подострым течением (II группа) и 43 (48,3%) пациента с хроническим течением процесса (III группа).

О цитокиновом статусе судили по определению провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 в периферической крови (сыворотке) и бронхоальвеолярном смыве (БАС) с помощью тест системы для ИФА (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия), основанной

на твердофазном иммуноферментном методе. Бронхоальвеолярный смыв был получен у всех больных, находящихся на обследовании. Количество полученного БАС составляло от 30 мл до 50 мл. Подготовку материала из бронхоальвеолярного пространства для определения ИЛ проводили по принятой методике [2]. Результаты учитывали с помощью спектрофотометра "Multiscan", измеряя оптическую плотность по заданной длине волны.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel 2002. Для выявления достоверности различий использован критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. У больных альвеолитами выявлялось увеличение уровня обоих цитокинов в периферической крови (рис. 1). Однако у больных ЭАА разница с контрольными показателями была незначительной. Так, содержание ИЛ-1 β превышало на 7,2%, содержание ИЛ-8 более существенно – на 14,6%. У больных ИФА по сравнению со здоровыми отмечалось достоверное повышение содержания ИЛ-1 β на 35,4% ($p < 0,05$) и ИЛ-8 на 31,6% ($p < 0,05$), что отражает повышенную активацию макрофагов и способствует поддержанию воспалительного процесса, поскольку ИЛ-1 усиливает фагоцитоз и ИЛ-8, образуясь стимулированными моноцитами и макрофагами, принимает участие в усилении фагоцитарной активности нейтрофилов.

По мере утяжеления заболевания наблюдалось повышение уровня исследуемых цитокинов. Так, среди 21-го больного с острым течением у 12-и (57,1%) пациентов уровень ИЛ-1 β находился в пределах от 28,7 до 38,0 пг/мл. В целом же по группе среднее значение его составило 31,7 пг/мл, что превышало контрольные величины на 42,1%. Аналогичные изменения наблюдались и при подостром течении. В этой группе средние значения для ИЛ-1 β составили 29,3 пг/мл, а у пациентов с хронической формой (III группа) – 28,7 пг/мл, что на 28,7% выше контрольных. Значения ИЛ-8, в среднем, у больных I группы были равны 25,2 пг/мл, II группы – 25,4 пг/мл и III группы – 25,4 пг/мл. Следовательно, уровень ИЛ-1 β и ИЛ-8 соответствовал степени тяжести заболевания.

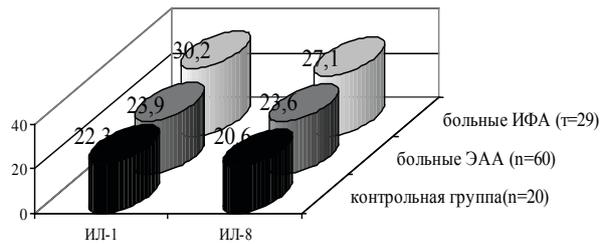


Рис. 1. Уровни ИЛ-1β и ИЛ-8 в крови больных ЭАА и ИФА

У больных с обеими формами альвеолита отмечались высокие значения определяемых провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления (рис. 2), что указывало на наличие воспаления в бронхах. Проведенный межгрупповой анализ показал, что у больных ИФА увеличение концентрации как ИЛ-1β, так и ИЛ-8 более выражено, но особенно отмечалась высокая концентрация ИЛ-8, соответственно в 1,3 и 1,5 раза. По мере прогрессирования заболевания содержание цитокинов в респираторном пространстве, и без того высокое, увеличивалось. Так, из 21-го больного с острым течением процесса у 13-и (61,9%) пациентов выявилось повышенное содержание в БАС ИЛ-1β и в 80,8% случаев – ИЛ-8; во II группе из 25 больных с подострым течением повышенный уровень ИЛ-1β отмечался в 56,0% случаев, ИЛ-8 – в 84,0% случаев; у пациентов с хронической фазой (43 человек), большинство которых составляли больные ЭАА, высокая концентрация ИЛ-1β регистрировалась у 51,2%, ИЛ-8 – у 81,4% больных. В бронхоальвеолярном пространстве больше содержалось ИЛ-8. Возможно, альвеолярные макрофаги (АМ) больных альвеолитами вырабатывают ИЛ-8, который является важнейшим фактором хемотаксиса нейтрофилов. Кроме того, АМ и клетки эпителия бронхов вырабатывают и большое количество ИЛ-1β, который стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена [7,10].

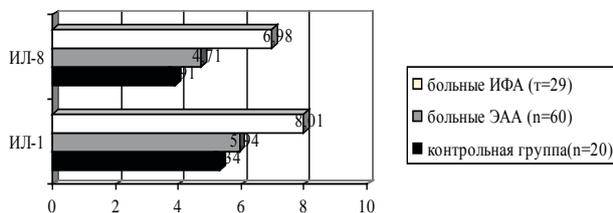


Рис. 2. Уровень ИЛ-1β и ИЛ-8 в БАС больных ЭАА и ИФА

При оценке содержания цитокинов в бронхоальвеолярном пространстве было замечено, что выраженность этих изменений положительно коррелирует с давностью процесса и клиническими симптомами.

Концентрация ИЛ-1β в БАС при длительности заболевания до 1 года составила 6,49 пг/мл, до 5 лет – 6,86 пг/мл, более 5 лет – 6,97 пг/мл. Схожая динамика отмечалась и в содержании ИЛ-8: до 1 года – 5,48 пг/мл, до 5 лет – 5,62 пг/мл и более 5 лет – 6,31 пг/мл. Следовательно, по мере длительности заболевания уровень цитокинов повышался. При сравнении их динамики с динамикой изменения АМ в БАС выявлена положительная корреляционная связь - по мере роста количества АМ содержание интерлейкинов увеличивалось. Высокое содержание цитокинов приводило к дальнейшему повреждению и некрозу клеток и компонентов интерстиция, усиливало воспалительный ответ организма.

Сопоставление клинических данных обследованных больных и концентраций ИЛ показало, что увеличение цитокинов в БАС сопровождалось изменениями в легких. Так, из 64-х больных с ослабленным дыханием в 90,6% случаев (58 больных) отмечалось повышение провоспалительных цитокинов. У 20-и (95,2%) больных с лихорадкой в бронхоальвеолярном смыве обнаружено увеличение ИЛ-1β и ИЛ-8. Максимальное число больных с повышенной концентрацией цитокинов наблюдалось среди больных с лихорадкой (95,2%) и дыхательной недостаточностью. У 22-х больных (88,0%) из 25-и с кровохарканьем выявлены изменения цитокинового профиля. При этом, кровохарканье и лихорадка чаще встречались у больных ЭАА и только у троих больных ИФА.

Таким образом, у больных альвеолитами отмечается повышенная концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-8 как в периферической крови, так и в БАС. Полученные результаты согласуются с данными других исследований [4,8]. Возможно, что защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции после взаимодействия патогенов с паттерн-распознающими рецепторами. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителиев [4]. Увеличение содержания ИЛ и соответствие его с тяжестью заболевания, вероятно, не случайно, так как ни одно из происходящих изменений не носит случайного характера: все они или нужны для непосредственной активации защитных реакций, или в плане переключения энергетических потоков нужны для борьбы с внедрившимся патогеном [4]. У больных альвеолитами, также как и в любом другом организме, цитокины осуществляют связь между различными системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции. Следовательно, цитокины регулируют весь комплекс патофизиологических сдвигов при развитии патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 2 (3): 20-35.
2. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж. Метод. рекомендации. М.: 1986.
3. Пичугина Л.В., Пинегин Б.В. Внутриклеточные цитокины: проблемы детекции и клиническое значение. Иммунология 2008; 1: 55-63.
4. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 2: 16-22.
5. Филиппов В.П. Дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких. Врач 2001; 2: 8-10.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am. J. Respir. Crit Care Med. 2002; 165: 277-304.
7. Bergeron A., Soler P., Kambouchner M. et al. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis suggest an important role for TGF-beta and IL-10. Eur. Respir. J. 2003; 22(1): 69-76.
8. Bonner J.C., Brody A.R. Cytokine-binding proteins in the lung. Am J Physiol. 1995; 268 (6): 869-878.
9. British Thoracic Society recommendations. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal disease in adults. Thorax 1999; 54 (Suppl. 1): 1-30.
10. Colby T.V. Pathological approach to idiopathic interstitial pneumonias: useful points for clinicians. Breath 2004; 1 (1): 43-49.
11. Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. J. Clin. Invest. 2003; 112: 1776-1784.
12. Kapanci Y., Desmouliere A., Pache J.C. et al. Cytoskeletal protein modulation in pulmonary alveolar myofibroblasts during idiopathic pulmonary fibrosis. Possible role of transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 22163-22169.

SUMMARY

COMPARATIVE ESTIMATION OF CYTOKINE PROFILE AMONG PATIENTS WITH EXOGENOUS ALLERGIC AND IDIOPATHIC FIBROSING ALVEOLITIS

Mahmudova S.

Azerbaijan Ministry of Health Institute of Pulmonology

To study some indicators of cytokine status among the patients with pneumonia alveolitis 89 patients have been examined. 60 of those patients suffer from exogenous allergic alveolitis (EAA) and – 60 from idiopathic fibrosing alveolitis (IFA). The average age is 36,4±3,0.

The patients were divided into three groups: I group – 21 (23,6%) patients with acute disease, II group – 25 (28,1%) patients with subacute disease, III group – 43 (48,3%) patients with chronic disease. The level of IL-1β and IL-8 in blood serum and bronchoalveolar wash-out (BWO) measured by

IFA test system. It is identified that the contents of IL-1β in blood serum of EAA patients exceeded on 7,2%, the contents of IL-8 exceeded on 14,6% among IFA patients – reliable rise IL-1β on 35,4% ($p<0,05$) and IL-8 on 31,6% ($p<0,05$). The level of proinflammatory cytokines (IL-1β and IL-8) in peripheric blood corresponded with the level of disease. Along with progressing of disease the contents of cytokine in respiratory space, too high, increased among 21 patients with acute disease, in 13 cases (61,9%) BWO was high in IL-1β and in 80,8% cases of IL-8. in II group among 25 patients with subacute disease high level of IL-1β marked in 56,0%, IL-8 in 84% cases; patients in III group high concentration of IL-1β registered in 51,2%; IL-8 in 81,4% of patients.

Key words: pneumonia alveolitis, exogenous allergic alveolitis, idiopathic fibrosing alveolitis.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С ЭКЗОГЕННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ И ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ АЛЬВЕОЛИТАМИ

Махмудова С.Ю.

Институт пульмонологии Минздрава Азербайджана

С целью изучения некоторых показателей цитокинового статуса больных альвеолитами легких обследовано 89 больных, среди которых экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА) – 60 больных и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) – 29 больных. Средний возраст больных составил 36,4±3,8 лет. Пациенты были распределены на 3 группы: 21 (23,6%) больной с острым течением (I группа), 25 (28,1%) больных с подострым течением (II группа) и 43 (48,3%) пациента с хроническим течением процесса (III группа). Уровень ИЛ-1β и ИЛ-8 в сыворотке крови и бронхоальвеолярном смыве (БАС) определяли с помощью тест системы для ИФА. Установлено, что у в сыворотке крови у больных ЭАА содержание ИЛ-1β превышало на 7,2%, содержание ИЛ-8 – на 14,6%, у больных ИФА – достоверное повышение содержания ИЛ-1β на 35,4% ($p<0,05$) и ИЛ-8 на 31,6% ($p<0,05$). Уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-8) в периферической крови соответствовал степени тяжести заболевания. По мере прогрессирования заболевания содержание цитокинов в респираторном пространстве, и без того высокое, увеличивалось: из 21-го больного с острым течением процесса у 13-и (61,9%) пациентов встречалось повышенное содержание в БАС ИЛ-1β и в 80,8% случаев – ИЛ-8; во II группе из 25-и больных с подострым течением повышенный уровень ИЛ-1β отмечался в 56,0% случаев, ИЛ-8 – в 84,0% случаев; у пациентов III группы высокая концентрация ИЛ-1β регистрировалась у 51,2%, ИЛ-8 – у 81,4% больных.

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ, ВИТАМИН В₁₂-ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Мгварелидзе¹ З.Г., Квезерели-Копадзе¹ А.Н., Квезерели-Копадзе² М.А.

¹НИИ педиатрии им. И.К. Пагава; ²Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии

Мегалобластные анемии - это группа заболеваний, в основе которых лежит нарушение синтеза ДНК в эритрокариоцитах костного мозга. Они, в основном, обусловлены дефицитом витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты, хотя комбинированный дефицит этих витаминов наблюдается редко [4,5], что способствует нарушению митотического цикла быстропролиферирующих клеток костного мозга и эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. Клетки теряют способность созреть, в основном, в сравнении с цитоплазмой, задерживается созревание ядер эритрокариоцитов, т.е. кроветворение становится мегалобластного типа. Такие клетки нежизнеспособны и быстро гемолизируются. Нарушается также грануло- и тромбоцитопоэз, что определяется как неэффективный гемопоэз [4,5,7,8]. Вместе с тем, вследствие нарушения созревания эпителиальных клеток пищеварительной системы, развивается атрофия слизистой оболочки. При дефиците вит. В₁₂ нарушается обмен жирных кислот, что является причиной повреждения задних и боковых стволов спинного мозга и нарушения миелинизации нервных волокон [2,4,5]. Таким образом, дефицит витамина В₁₂ вызывает нарушение функции трех систем: крове-творной, пищеварительной и нервной.

В организме взрослого человека содержится 2-5 мг витамина В₁₂. Суточная потребность у взрослых составляет 2-7 мкг (у грудных детей 0,1 мкг). Депо витамина В₁₂ - печень. Его запасы в организме настолько велики, что для развития дефицита требуется от 3-х до 6 лет после прекращения поступления этого витамина [5,10,11].

Существует множество причин развития дефицита витамина В₁₂: нутриционный (неадекватный прием витамина: строгое вегетарианство, голодание, т.к. витамин В₁₂ содержится только в органической пище: мясе, яйцах, молоке, печени), нарушение секреции гастромукопротеина, мальабсорбция, увеличение потребления витамина В₁₂, нарушение транспорта, снижение его запасов и др. [5,10-12].

В детском возрасте витамин В₁₂-дефицитные анемии встречаются редко: в Грузии, по нашим данным – 0,04% [2].

Выделяют врожденные и приобретенные формы вит.В₁₂-дефицитных анемий. Врожденные формы, в

основном, проявляются во втором полугодии (к этому времени исчерпываются антенатальные запасы). Среди них особый интерес представляет синдром Имерслунд-Гресбека [1,9,10]. Это редкое заболевание, наследуется аутосомно-рецессивно. Болеют дети обоего пола. Болезнь чаще проявляется до 2-х летнего возраста и характеризуется циклическим течением. В основе патогенеза лежит селективная мальабсорбция витамина В₁₂ в тощей кишке. Синдром отличается от классической витамин В₁₂-дефицитной анемии постоянной протеинурией, развивающейся без каких-либо других изменений в моче и сохраненной функцией почек. По данным некоторых авторов [1,2,4,8], это вызвано десквамацией эпителия слизистой оболочки кишечника и почечных канальцев, что вызывает мегалобластную анемию и протеинурию.

В течение последних 10-и лет, с 1998 года, под нашим наблюдением находятся трое больных, которым нами (впервые в Грузии) на основании анамнестических, объективных и лабораторных данных (начало заболевания в раннем возрасте, циклическое течение, бледность кожи с желтушным оттенком, иктеричность склер, глосит, астеновегетативный синдром, гепатомегалия, в общем анализе крови - мегалоцитарная анемия, в медулограмме – гемопоэз мегалобластного типа, по данным биохимического исследования - непрямая гипербилирубинемия при нормальных показателях сывороточного железа, постоянная протеинурия при сохранении функции почек) был установлен диагноз синдрома Имерслунд-Гресбека [1,2]. Всем больным проведено лечение витамином В₁₂. В результате удалось получить полную клинико-лабораторную ремиссию. Больные по сей день с профилактической целью принимают витамин В₁₂ (100 мкг 1 раз в месяц). Дети практически здоровы, показатели периферической крови в норме, в моче остается незначительная протеинурия.

Приобретенные формы витамин В₁₂-дефицитной анемии у детей встречаются редко. В педиатрической клинике ТГМУ мы наблюдали редкий случай – больная вегетарианка 14 лет с витамин В₁₂-дефицитной анемией. Приводим выписку из истории болезни (№935) жительницы Дедоплисцкарройского района, которая поступила в отделение реанимации педиатрической клиники ТГМУ 02.03.2009 г. с диагнозом тяжелой анемии неизвестной этиологии.

Из анамнеза следовало, что за три недели до поступления в наш стационар у девочки начались диспептические явления, повысилась температура, ухудшился аппетит, появились боли в области желудка и жалобы на общую слабость, головокружение, парестезии, ощущение холода и ползания мурашек в нижних конечностях, тахикардия, тахипное; привлекли внимание бледность и иктеричность кожи. Лечение на дому не проводилось. Было высказано подозрение на паразитарное заболевание. После исключения висцерального лейшманиоза больная была направлена в нашу клинику.

В реанимационном отделении, по поводу тяжелой анемии (таблица 1), дважды была произведена трансфузия эритроцитарной массы, вследствие чего состояние больной улучшилось и она, для установления диагноза и дальнейшего лечения 04.03.2009г. была переведена в гематологическое отделение. Больная от второй беременности и родов, родилась в срок, неонатальный и ранний возраст протекал без особенностей. Практически здоровая, болела редко, с раннего возраста строгая вегетарианка, не потребляет мясных продуктов.

Таблица 1. Анализ периферической крови (02.03.2009)

Hb – 68 г/л Эр. – $1,81 \times 10^{12}/л$ Fi. – 1,1 Рет. – 21‰ Лейк. – $4,5 \times 10^9/л$ Тр. – $102 \times 10^9/л$ СОЭ – 10 мм/ч	Нейтрофилы: Метамиелоц. – 1% Палоч. – 6% Сегм. – 40% Эозиноф. – 3% Моноц. – 9% Лимфоц. – 41%	Эритроморфограмма: гиперхромная, нормо-макроцитоз, встречаются пойкилоциты, мегалоциты. Отмечается гиперсегментация ядер нейтрофилов.
--	--	--

При поступлении в гематологическое отделение общее состояние больной было средней тяжести. Привлекало внимание: бледность кожи и слизистых, иктеричность склер, приглушенность сердечных тонов, на верхушке

выслушивался систолический шум, язык лакированный, блестящий, печень, селезенка, лимфатические узлы не гипертрофированы. Дефекация и мочеиспускание в пределах нормы. Параклинические данные приводятся ниже:

Таблица 2. Анализ периферической крови (04.03.2009)

Hb – 100 г/л Эр. – $3,4 \times 10^{12}/л$ Fi. – 0,9 Рет. – 36‰ Лейк. – $5,0 \times 10^9/л$ Тр. – $114 \times 10^9/л$ СОЭ – 9 мм/ч	Нейтрофилы: Миелоц. – 0,5% Метамиелоц. – 0,5% Палоч. – 9% Сегм. – 34% Эозиноф. – 3% Моноц. – 6% Базофил. – 0,5% Лимфоц. – 43,5 %	Эритроморфограмма: нормо-макроцитоз, анизопойкилоцитоз, встречаются эритроциты с базофильной пунктацией, остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кебота), нормобласт 2:200/лейк. Отмечается гиперсегментация ядер нейтрофилов.
---	--	---

Средний диаметр эритроцитов – 10 мкм, средний объем эритроцитов - 100 мкм³, реакция Кумбса (прямая и непрямая) – отрицательная.

Биохимический анализ крови (05.03.2009): билирубин общий 68 мкмоль/л, непрямой - 62 мкмоль/л, общий белок - 70г/л, сывороточное железо (02.03.2009) 16 мкмоль/л. Анализ кала - без особых изменений, гельминты не обнаружены, реакция на скрытое кровотечение отрицательная. Анализ мочи в норме. Ультрасонография органов брюшной полости (05.03.2009) – патологические изменения не выявлены. Медулограмма (06.03.2009) - костный мозг клеточный,

миелоидный. Встречаются гигантские метамиелоциты, гиперсегментация ядер нейтрофилов. Созревание нейтрофилов нарушено на стадии миелоцитов и метамиелоцитов. Мегакариоцитарный росток сохранен, у части мегакариоцитов отсутствует отшнуровка тромбоцитов. Эритропоэз мегалобластический, резко увеличено количество мегалобластов, встречаются единичные двухядерные мегалобласты, мегалоциты. Общее количество мегалобластов -31,8%, лейкоэритробластический индекс - 1,4 :1.

На основании указанных данных были исключены заболевания, сопровождающиеся макроцитозом: апла-

стические, дисэритропоэтические и сидеробластные анемии, миелодиспластический синдром, острые нелимфобластные лейкомии, паразитарные заболевания и гельминтозы.

Анамнестические, клинические и параклинические данные (строгое вегетарианство, анемический синдром с иктеричностью, боли в области желудка, парестезии в нижних конечностях; в периферической крови: тяжелая, гиперхромная, макроцитарная, гипорегенераторная анемия, увеличение среднего диаметра и объема эритроцитов, наличие включений и остатков ядер в эритроцитах, нормобластоз, тенденция к лейко-тромбоцитопении, гиперсегментация ядер нейтрофилов, непрямая гипербилирубинемия, нормальные показатели сывороточного железа и общего белка, отрицательная реакция на скрытое кровотечение, отрицательная проба Кумбса, на меду-

лограмме - типичная картина мегалобластной анемии) позволили поставить диагноз мегалобластной витамин В₁₂-дефицитной анемии. Диагноз был подтвержден результатом анализа концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови (06.03.2009): он оказался пониженным - 100мг/мл. Причиной анемии, на наш взгляд, явилось строгое вегетарианство больной, т.е. недостаточное поступление витамина В₁₂ экзогенно и истощение его запасов, а также ее пубертатный возраст. Поэтому, в первую очередь, была скорегирована диета – рацион был обогащен мясными продуктами.

Было проведено лечение: сначала симптоматическое, затем (с 06.03.2009) был подключен витамин В₁₂ внутримышечно 400мкг/сут. Через двое суток нормализовались показатели лейко-тромбоцитов. В таблице 3 представлена картина периферической крови спустя 5 дней.

Таблица 3. Анализ периферической крови (12.03.2009)

Нб – 105 ^r / _д Эр. – 3,7x10 ¹² / _д Fi. – 0,85 Рет. – 123 ⁰ / ₀₀ Лейк. – 5,9x10 ⁹ / _д Тр. – 272x10 ⁹ / _д СОЭ – 8 ^{мм} / _ч	Нейтрофилы: Палоч. – 1,5% Сегм. – 45% Эозиноф. – 3,5% Моноц. – 12,5% Базофил. – 0,5% Лимфоц. – 37%	Эритроморфограмма: нормохромия, нормоцитоз, анизоцитоз, микро- нормомакроцитоз за счет пойкилоцитов.
--	--	--

Об эффективности лечения можно судить по развитию «ретикулоцитарного криза» - выбросу большого количества ретикулоцитов из костного мозга.

Общее состояние больной значительно улучшилось, исчезли жалобы, девочка стала активной, улучшился аппетит.

Больная выписана 13.03.2009г. в удовлетворительном состоянии. Были рекомендованы: рацион питания, обогащенный мясомолочными продуктами и введение внутримышечно, через день витамина В₁₂ (до получения гематологической ремиссии). Были также назначены фолиевая кислота и аллофер (железо), т.к. в связи с усилением эритропоэза увеличивается их потребление эритрокариоцитами. В результате гематологическая ремиссия была достигнута через две недели после выписки из стационара. Больной была дана рекомендация 1 раз в месяц контролировать периферическую кровь.

Этот случай интересен тем, что он выявляет в патогенезе этого вида анемий значительную роль неполноценного питания, бедного животной пищей, которая является основным строительным материалом для эффективного функционирования гемопоэтического аппарата, тем более что, сбалансированный рацион питания особенно необходим растущему организму.

В заключение следует отметить, что мегалобластные анемии, как наследственные, так и приобретенные, в детском возрасте встречаются редко, к тому же их сложно диагностировать. Следовательно, демонстрация подобных случаев имеет как теоретическое, так и практическое значение, т.к. своевременное установление правильного диагноза, эффективность лечения и профилактики основывается на причинно-следственной связи заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. ა. კვეზერელი-კობაძე, ზ. მოვარელიძე, მ. კვეზერელი-კობაძე. ქრონიკული მეგალობლასტური ანემია პროტეინურით – იმუნსლუნდის სინდრომი. უ. მკურნალი 1999; 4-5: 47-49.
2. ა. კვეზერელი-კობაძე, მ. კვეზერელი-კობაძე, ზ. მოვარელიძე. ანემიები ბავშვთა ასაკში. თბ.: 2003; 149-161.
3. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: 2001; 165-172.
4. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. С.-Петербург: 2001; 141-151.
5. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева, том 3; М.: 2005.
6. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ; М.: Изд. «Бином» 2001; 93-100.
7. Lecture notes. Haematology (N.C. Hughes-Jones, S.N. Wickramasinghe, C.SR. Hatton, 8th ed). Wiley-Blackwell: 2009; 61-77.

8. Nelson N., Essentials of Pediatrics. 3th ed. (Ed. by E.Behrman, M.Kligman). W.B. Saunders Comp. Philadelphia: 1998; 551-553.
9. Rasmussen S.A., Fernhoff P.M., Scanlon K.S. Vitamin B₁₂ deficiency in children and adolescents. J. Pediatr. 2001; 138: 10-17.
10. Sills K.H., Deters A. Macrocytic Anemia in Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology. Karger 2003; 10-11.
11. Wickramasighe S.N. The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. Semin. Hematol. 1999; 36: 3-16.
12. Wickramasighe S.N. Diagnosis of megaloblastic anemias. Blood Rev. 2006; 20: 299-318.

SUMMARY

MEGALOBLASTIC - VITAMIN B₁₂ DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDHOOD

Mtvarelidze¹ Z., Kvezereli-Kopadze¹ A., Kvezereli-Kopadze² M.

¹ I. Pagava Research Institute of Pediatrics; ² Tbilisi State Medical University, Pediatric Department

Megaloblastic anemias are basically caused by vitamin B₁₂ and/or folic acid deficiency. Childhood vitamin B₁₂ defi-

ciency is extremely rare. There are congenital and acquired forms of vitamin B₁₂-deficiency anemias.

The article captures findings of 10 year observation of 3 patients with Imerslund-Gräsbeck Syndrome (congenital chronic megaloblastic anemia with proteinuria), in which the diagnosis was established by us in early childhood and due to correct treatment and prevention complete clinical-laboratory remission is kept so far. We have also observed rare case of acquired megaloblastic anemia – 14 years old vegetarian patient, who was diagnosed with vitamin B₁₂-deficiency anemia based on history, clinical and para-clinical data. It was caused by strict vegetarianism of the patient. Therefore first of all the diet was corrected. In 5 days of specific treatment with vitamin B₁₂ “reticulocyte crisis” was manifested (proving the correctness of diagnosis and treatment) and complete clinical-hematological remission was achieved in 2 weeks.

The given cases are interesting as megaloblastic anemias in childhood are both rare and difficult to diagnose. In such cases timely diagnosis, treatment and prevention tactics should be based on cause-and-effect relation of disease.

Key words: vitamin B₁₂ deficiency anemia, Imerslund-Gräsbeck Syndrome, acquired megaloblastic anemia.

РЕЗЮМЕ

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ, ВИТАМИН В₁₂-ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Мтварелидзе¹ З.Г., Квезерели-Копадзе¹ А.Н., Квезерели-Копадзе² М.А.

¹НИИ педиатрии им. И.К. Пагава; ²Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии

Мегалобластные анемии, в основном, обусловлены дефицитом витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты. Дефицит витамина В₁₂ в детском возрасте встречается крайне редко. Выделяют врожденные и приобретенные формы витамин В₁₂-дефицитных анемий.

В статье приводятся результаты десятилетнего наблюдения за 3-мя больными с синдромом Имерслунда-Гресбека (врожденная хроническая мегалобластная анемия с протеинурией), где нами диагноз был установлен в раннем детстве и благодаря правильному лечению и профилактике, до настоящего времени, удается сохранить полную клинико-лабораторную ремиссию. Мы также наблюдали редкий случай приобретенной мегалобластной анемии – больную вегетарианку 14 лет, которой, на основании анамнестических, клинических

и параклинических данных, был поставлен диагноз витамин В₁₂-дефицитной анемии. Причиной явилось строгое вегетарианство больной. Поэтому, в первую очередь, была скорректирована диета. На фоне специфического лечения витамином В₁₂ спустя 5 дней развился «ретикулоцитарный криз» (что подтверждает диагноз и правильность лечения), а спустя 2 недели была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия.

Приведенные случаи интересны в том плане, что мегалобластные анемии в детском возрасте не только встречаются редко, к тому же их сложно диагностировать. В подобных случаях своевременное установление правильного диагноза, тактика лечения и профилактики должны быть основаны на причинно-следственной связи заболевания.

CANDIDA – КОЛОНИЗАЦИЯ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ТРАКТА И РАЗВИТИЕ СИСТЕМНОЙ КАНДИДА-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЛЕЙКЕМИЕЙ

Джавадов С.С., Сулейманова Т.Х.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра микробиологии и иммунологии, Баку

В исследованиях [1,3,5,6] приведены данные относительно усиления колонизации грибами рода *Candida* гастроинтестинального тракта, а также данные диссеминации *C.albicans* из кишечника в другие органы, развития системной кандиды - инфекции у мышей, получавших антибиотики и инокулированных орогастрально взвесью живых клеток *C.albicans*. В данной работе мы попытались выяснить наличие возможной корреляции между интенсивностью *Candida* – колонизации кишечного тракта и развитием кандидемии у детей, больных лимфолейкемией, т.к. в терапии

этой группы больных нередко и продолжительное время применяются различные антибиотики по поводу лечения тех или иных бактериальных инфекций.

Материал и методы. Нами обследованы 132 детей в возрасте от 2 до 14 лет, из них у 118-и больных установлен диагноз острого лимфолейкоза (ОЛЛ), у 14-и - острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Больные длительное время получали антилейкемическую терапию (антибиотики, преднизалон и др). Характеристика обследованных детей представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Диагноз	ОЛЛ (Л-1)	ОЛЛ (Л-2)	ОМЛ (М-1)	ОМЛ (М-2)	Всего
Группы больных по возрасту					
Общее количество больных	83	35	8	6	132
2-5 лет	35 (42%)	16 (46%)	-	-	51
6-9 лет	30 (36%)	8 (23%)	3 (37,5%)	2 (33%)	43
10-14 лет	18 (22%)	11 (31%)	5 (62,5%)	4 (67%)	38
Контрольная группа-практически здоровые лица в возрасте 3-10 лет	16	-	-	-	-

примечание: Л – 1 (острый лимфобластический лейкоз, вариант Л1)*

Л – 2 (острый лимфобластический лейкоз, вариант Л2)

М – 1 (острый миелобластический лейкоз, вариант М1)

М – 2 (острый миелобластический лейкоз, вариант М2)

* - ФАБ классификация больных лейкоемией

Обследование больных и постановка диагноза проводились врачами-гематологами на основании клинических наблюдений и лабораторных данных на базе гематологического отделения Республиканской детской клинической больницы. Материалом для микологического исследования служили кровь, моча, испражнение, в редких случаях - спинно-мозговая жидкость.

Микологическое исследование включало микроскопическое и культуральное изучение перечисленных выше материалов. Выделение и идентификацию грибов рода *Candida* проводили посредством общепринятых методов [2].

Диагноз кандидемии у больных был установлен на основании клинических данных, а также выявлением

2-3-х позитивных гемокультур грибов рода *Candida*. С целью установления диагноза, взятая с соблюдением асептики венозная кровь у температурающих больных с 2% сахарным бульоном была инкубирована в термостате при 37°C в течение 2-х недель. Через каждые два дня после визуального контроля из среды были сделаны пересевы (0,5мл) на 2% сахарный Сабуро агар. Дополнительно у 23-х больных кандидемия была определена с использованием разовой питательной среды ВАСТЕК. Во избежание случаев контаминации, а также транзиторной фунгемии у каждого больного кровь забиралась 2-3 раза с интервалом между заборами в 1-2 часа.

Респираторная кандиды-инфекция была диагностирована у больных с респираторными симптомами в случаях нахождения у них более чем 10⁶ КОЕ *Candida*/г

в мокроте. Диагноз кандидоза мочевыделительного тракта был установлен в случаях нахождения грибов рода *Candida* в моче у больных с характерными урологическими симптомами.

Для выделения грибов рода *Candida* из мокроты, мочи и фекалий была использована питательная среда *Candida* GE Culture Medium (Nissui-Pharmaceutical Co., Ltd.); биохимическая характеристика выделенных штаммов *Candida* проводилась на основании определения их ферментативной активности к углеводородам с применением API SYSTEM S.A.(Франция). Численность

КОЕ *Candida* в фекалиях была определена с помощью метода высева материалов из 10-кратного разведения взвеси кала (1г в 1мл физиологическом буферном растворе) на сахарный Сабуро агар. Как правило, в период обследования абсолютное большинство больных за 3-4 дня до взятия патологических материалов не получали цитостатиков, гормональных и антибактериальных препаратов.

Результаты и их обсуждение. Численность КОЕ *Candida* в 1 г испражнений больных, получавших антилейкемическую терапию, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Численность *Candida* в фекалиях больных, получавших антилейкемическую и антибактериальную терапию

Характеристика больных	Число КОЕ <i>Candida</i> в 1 г фекалий	Количество больных
Больные острой лимфолейкемией (n=118)	(Л-1) > 10 ⁵	83
	(Л-2) > 10 ⁴	35
Больные острой миелоидной лейкемией (n=14)	(М-1) > 10 ⁴	8
	(М-2) > 10 ⁵	6
Контроль - практически здоровые лица (n=16)	≤ 10 ³	16

У 16-и детей контрольной группы число КОЕ *Candida* в 1 г фекалий определялось в пределах 10³-10⁴ клеток, тогда как у 32-х из 54-х больных лимфолейкемией, получавших продолжительное время ванкомицин,

цефтриаксон, имипенем, численность КОЕ *Candida* в фекалиях составила > 10⁵ клеток. При этом у всех из них была выявлена кандидемия.

Таблица 3. Виды *Candida* spp., выделенных из фекалий у больных, получавших продолжительное время антибиотики

Грибы рода <i>Candida</i>	Число больных (%)
<i>C.albicans</i>	58 (70%)
<i>C.tropicalis</i>	7 (15%)
<i>Geotrichium candidum</i>	1 (5%)
<i>C.glabrata</i>	1 (5%)
<i>Итого</i>	67 (100%)

Наряду с этим, у 8-и больных из этой группы, которые не получали антибиотики, численность КОЕ *Candida* в испражнении определялась в значительно меньшей степени (p<0,05). Как следует из данных, представленных в таблице 3, у 58-и (70%) из 83-х больных лейкемией в копрокультуре была выявлена *C.albicans*, у 7-и (15%) больных - *C.tropicalis*, по 1-му (5%) больному - *G.candidum*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, соответственно.

Результаты наших исследований согласуются с имеющимися в литературе данными [4-7] и свидетельствуют, прежде всего, о том, что усиленная колонизация гастроинтестинального тракта грибами рода *Candida* является одним из важных факторов риска развития

кандидемии у детей, больных лейкозом. Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что именно среди детей этой группы, больных кандидемией были выявлены микотические поражения респираторной и мочевыделительной систем.

Следовательно, лейкемия, а также проводимая длительное время антилейкемическая и антибактериальная терапия у детей сопровождается развитием глубокой иммуносупрессии, что нередко приводит к развитию усиленной *Candida*-колонизации гастроинтестинального тракта, а также диссеминации грибов рода *Candida* в другие органы и формированию системных форм кандидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Златкина А.Р., Исаков В.А., Иваников И.О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии 2001; 6: 33-38.
2. Кашкин П.Н., В.В.Лисин. Практическое руководство по медицинской микологии. М.: Медгиз;1983: 487.
3. Сулейманова Т.Х. Ассоциация *C.albicans* со слизистой оболочкой гастроинтестинального тракта. Азербайджанский медицинский журнал 2008; 4: 140-144.
4. Brita Braun, Jette Bangs Borg, Doris Hovgaard et al. Bacteremia and Candidemia in hematological malignancies:

- Microbiological findings and antibiotic susceptibilities. Scand. J.Infect. Dis. 1988; 20: 503-509.
5. Kennedy M.J., Volz P.A. Effects of various antibiotics on gastrointestinal colonization and dissemination by *C.albicans*. Sabouraudia 1985; 23: 265-273.
 6. Min-Yi Huang, Jen-Hsien wang. Impact of antibiotic use on fungus colonization in patients hospitalized due to fever. 2003; 36:123-128.
 7. Zimmermann-Hoeli M.B., Stahel R.A., Vagt P., Oelz O. Reduction of systemic fungal infections in patients with Hematological Malignancies, Neutrogena, and prolonged fever by curly amphotericin B therapy. Clinic. Wochenschr 1988; 66: 1010-1014.

SUMMARY

COLLONIZATION OF INTESTINAL TRACT OF LEUKAEMIA PATIENTS WITH CANDIDA AND DEVELOPMENT OF SYSTEMIC CANDIDEMIA

Javadov S., Suleimanova T.

Azerbaijan Medical University, Chair of Microbiology and Immunolog, Baku

The aim of the research was to study the peculiarities of colonization of intestinal tract by *Candida* – in children with leukemia. It was found that in 32 out of 54 patients with leukaemia the quantity of intestinal KOE *Candida* in 1 g feces was correlated with the incidence of candidemia. The quantity of intestinal KOE/g *Candida* was higher in patients receiving antileukemic chemotherapy and antibacterial antibiotics than in normal subjects in patients with The quantity of *Candida* KOE/g feces was $>10^5$ cells per 1g of substrate. In control group this figure was within 10^3 - 10^4

KOE. In all patients candidemia was revealed. In 8 patients who were not treated with antibiotics the quantity of KOE *Candida* in feces was present to a less degree ($p<0,05$). In the majority of cases (70%) in patients with leukaemia *C.albicans* was found, in 15% of cases – *C.tropicalis*. Along side with candidemia candidiases of respiratory and urinary systems was revealed in children with leukaemia.

Key words: Intestinal Candida-colonization, Candidemia, leukemia.

РЕЗЮМЕ

CANDIDA – КОЛОНИЗАЦИЯ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ТРАКТА И РАЗВИТИЕ СИСТЕМНОЙ КАНДИДА-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЛЕЙКЕМИЕЙ

Джавадов С.С., Сулейманова Т.Х.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра микробиологии и иммунологии, Баку

Приводятся результаты изучения особенностей *Candida* – колонизации интестинального тракта у детей, больных лейкемией. Установлено, что у 32-х из 54-х больных лимфолейкемией, которые наряду с антилейкемической терапией, длительное время получали ванкомицин, цефтриаксон и имупенем, численность КОЕ *Candida* в фекалиях детей равнялась $>10^5$ клеток в 1 г субстрата. В контроле этот показатель определялся в пределах 10^3 - 10^4 КОЕ. У всех из этих больных была выявлена кандидемия. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что у 8-и больных из этой группы, которые не получали антибиотики, численность КОЕ *Candida* в фекалиях определялась в значительно меньшей степени ($p<0,05$). Следует также отметить,

что у большинства (70%) больных лейкемией в ко-прокультуре была выделена *C.albicans*, 15% больных *C.tropicalis*.

Наряду с кандидемией у обследованных детей, больных лейкемией, был выявлен кандидоз респираторной и мочевыделительной систем.

Изложенное свидетельствует о том, что лейкемия, а также проводимая антилейкемическая и антибиотическая терапии приводят у детей к глубокой иммуносупрессии, что проявляется в усиленной *Candida*-колонизации в интестинальном тракте, развитии кандидемии и системных форм микотических осложнений.

ВЛИЯНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ, ОБЛАДАЮЩИХ РАЗЛИЧНЫМИ СВОЙСТВАМИ, НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Антелава Н.А., Габуния Л.Ю., Гамбашидзе К.Г., Пхаладзе Н.Г., Арзиани Б.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет; департамент фармакологии
и департамент патофизиологии*

Большой интерес к β -адреноблокаторам обусловлен высокой их эффективностью при лечении гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, при тахикардиях, инфаркте миокарда [3-7]. В настоящее время класс β -адреноблокаторов (β -АБ) является одним из наиболее изученным и включает большую группу соединений, отличающихся друг от друга по ряду свойств [7,14,17]. Проводимые широкомасштабные, рандомизированные, контролируемые клинические исследования [3,6,7,12] и научно-экспериментальные исследования продолжают открывать все новые свойства β -адреноблокаторов и новые препараты; соответственно этому расширяется область применения β -АБ и выдвигается ряд дискуссионных вопросов, в частности, вопросы о месте β -АБ в лечении хронической сердечной недостаточности, инсулинозависимого и инсулино-независимого диабета, метаболического синдрома, атеросклероза, профилактике кровотечений из вен пищевода при портальной гипертензии, эффективности отдельных препаратов, а не всего класса β -АБ в целом в терапии вышеназванных нозологий, а также их безопасности [3,4,6,11]. Кроме того, результаты исследований обусловили поиск новых β -АБ, лишенных вазоконстрикторных свойств и обладающих вазодилатирующими и другими позитивными эффектами [7,15].

Идея создания лекарственных средств с желаемыми терапевтическими, без нежелательных или побочных эффектов, нереальна, а поэтому оценка безопасности применения препаратов и их нежелательного действия на организм как в процессе создания препаратов на стадиях доклинических, клинических, маркетинговых исследований, так и в процессе широкого их клинического применения - одна из важнейших проблем клинической фармакологии.

Известно, что основными побочными эффектами β -адреноблокаторов [3,4,6,15,16] являются: выраженная синусовая брадикардия, дисфункция синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III степени, систолическая дисфункция, артериальная гипотензия, усиление бронхиальной обструкции, пролонгация гипогликемии у больных инсулинозависимым диабетом, усиление гипертензивной реакции при феохромоцитоме, усиление перемежающейся хромоты и синдрома Рейно, эректильная дисфункция, слабость, расстройство

сна, синдром отмены. Абсолютные противопоказания β -адреноблокаторов: бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, атриовентрикулярная блокада II-III степени. Относительные противопоказания β -адреноблокаторов: дислипидемия, спортсмены и физически активные пациенты, заболевания периферических артерий.

В последние годы на основании клинических наблюдений и экспериментальных исследований получены данные о гепатотоксичности некоторых β -адреноблокаторов [13-16]. Однако, сведения о гепатотоксичности β -адреноблокаторов неоднозначны, не раскрыты механизмы гепатотоксичности и не установлено - этот нежелательный эффект характерен для всего класса соединений, для определенной подгруппы β -адреноблокаторов, или для отдельных препаратов этого класса.

Цель настоящего обзора - сравнительная оценка воздействия β -адреноблокаторов, обладающих различными свойствами - неселективного β -АБ - пропранолола, кардиоселективного β_1 -АБ - бисопролола, неселективного β -АБ с дополнительным вазодилатирующим эффектом - карведилола на функциональное состояние печени при остром гепатите, вызванном парацетамолом в эксперименте.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 42-х беспородных белых крысах-самцах, массой – 180-200 гр, которые содержались в стандартных условиях вивария, на обычном режиме питания. Животные были разделены на 2 группы - контрольную (интактные животные) и подопытную группу - животные, у которых моделировали острый токсический гепатит. Животные с токсическим гепатитом были разделены на подгруппы (2 и 3) - животные с моделируемым острым гепатитом и подгруппы (4,5,6) - животные с моделируемым острым гепатитом и применением β -АБ, соответственно пропранолола в дозе 1,4 мг/кг, бисопролола в дозе 0,7 мг/кг и карведилола в дозе 0,9 мг/кг. β -АБ вводили сразу после применения парацетамола, перорально в течение 9-и дней. Пропранолол - неселективный β -АБ первого поколения, бисопролол-кардиоселективный β_1 -АБ второго поколения и карведилол - неселективный β -АБ третьего поколения с дополнительным вазодилатирующим (α -АБ, гидралазиноподобным и блокирующим кальциевые каналы) эффектом. В каждой подгруппе

было по 7 крыс. Острый токсический гепатит вызывали введением парацетамола в дозе 1000 мг/кг, перорально, однократно [5]. Функциональное состояние печени оценивали посредством определения аспартаттрансферазы (АСТ) и аланинтрансферазы (АЛТ) в плазме крови общепринятым методом [2] на 5-ый и 9-ый дни после применения парацетамола. Оценивали также поведенческие реакции животных и летальность. Кровь забирали после эвтаназии животных. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы - „Биостатистика“ с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали (таблица), что однократное применение парацетамола в дозе 1000 мг/кг вызывает достоверное повышение активности аспартаттрансферазы и аланинтрансферазы в плазме крови соответственно в 1,6 и 2,2 раза по сравнению с интактными животными. Со 2-го дня и по 5-ый день развития острого гепатита животные были вялые, отмечалось снижение аппетита, затем

состояние животных улучшалось, спустя 9 дней после применения парацетамола наблюдалось снижение активности трансаминаз практически до нормальных величин. Летальности крыс в течение всего периода наблюдения не отмечалось. Увеличение активности АСТ и АЛТ (маркерных ферментов цитолиза гепатоцитов - указывает на снижение функциональной активности печени). Согласно данным литературы [16], токсические дозы парацетамола оказывают гепатотоксическое действие, так как в результате I метаболической фазы биотрансформации парацетамола образуется гепатотоксический метаболит - N-ацетил- бензохинонимин, который затем вступает во II фазу биотрансформации - конъюгацию с глютатионом, образуя неактивный и нетоксический метаболит. При применении токсических доз парацетамола содержание глютатиона в печени оказывается недостаточным, чтобы инактивировать высокое содержание гепатоксического метаболита и развивается цитолиз гепатоцитов. Возможные механизмы гепатотоксического действия парацетамола представлены на схеме 1.

Таблица. Влияние пропранолола, бисопролола и карведилола на уровень трансаминаз (ALT и AST) в крови при остром токсическом гепатите, вызванном парацетамолом в эксперименте

Показатели	Контрольная I группа	Острый токсический гепатит, вызванный парацетамолом		Пропранолол + Парацетамол	Бисопролол + Парацетамол	Карведилол + Парацетамол
		5-й день II группа	9-й день III группа	9-й день IV группа	9-й день V группа	9-й день VI группа
ALT (Мккат./л)	0,37±0,02	0,82±0,04 p ₂₋₁ <0,01	0,48±0,06 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₁ >0,2	0,74±0,05 p ₄₋₁ <0,001 p ₄₋₃ <0,01	0,54±0,08 p ₅₋₁ <0,05 p ₅₋₃ >0,2	0,38±0,02 p ₆₋₁ >0,2 p ₆₋₃ <0,02
AST (Мккат./л)	0,44±0,02	0,72±0,07 p ₂₋₁ <0,005	0,45±0,06 p ₃₋₁ >0,2 p ₂₋₃ <0,02	0,66±0,5 p ₄₋₁ <0,005 p ₄₋₃ <0,05	0,49±0,06 p ₅₋₁ >0,2 p ₅₋₃ >0,2	0,40±0,03 p ₆₋₁ >0,2 p ₆₋₃ >0,2

Применение пропранолола в течение 9-и дней при остром гепатите (группа животных 4) достоверно увеличивало активность АСТ и АЛТ в 1,5 раза по сравнению с животными с острым гепатитом спустя 9 дней после применения парацетамола (группа животных 3). Влияние β-АБ на течение острого гепатита, вызванного парацетамолом оказалось неоднозначным. Так, ежедневное применение пропранолола в течение 9-и дней при токсическом гепатите, вызванном парацетамолом (группа животных 4) увеличивало активность АСТ и АЛТ, по сравнению с группой животных 3, у которых был острый гепатит, вызванный парацетамолом. Ежедневное применение бисопролола в течение 9-и дней при токсическом гепатите, вызванном парацетамолом (группа животных 5) практически не ухудшало функ-

ционального состояния печени, показатели активности АСТ и АЛТ трансаминаз достоверно не отличались от таковых у животных с токсическим гепатитом (группа животных 3). Ежедневное же применение карведилола в течение 9-и дней при токсическом гепатите, вызванном парацетамолом (группа животных 6), незначительно улучшало функциональное состояние печени, показатели активности АЛТ были достоверно ниже, а АСТ достоверно не отличались от таковых у животных с токсическим гепатитом, вызванном парацетамолом и приближались к таковым у интактных животных (группа 1). Поведение животных с применением β-АБ при токсическом остром гепатите не отличалось от поведения животных без применения β-АБ; летальности животных не наблюдалось ни в одной из исследуемых групп.

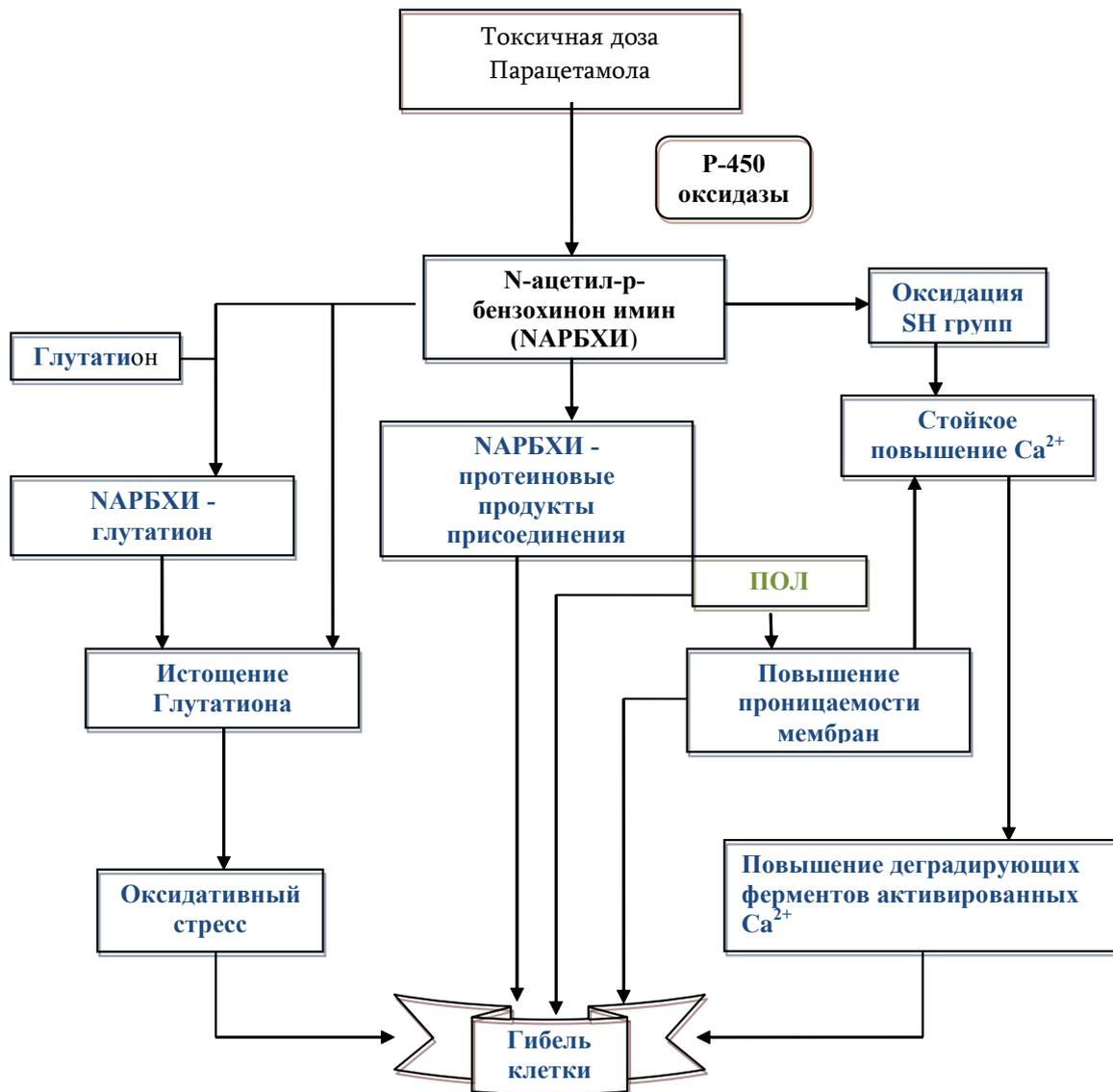


Схема. Возможные механизмы токсического действия парацетамола

В предыдущих наших исследованиях [1], при применении β -АБ у животных без нарушения функционального состояния печени, морфологические исследования не выявили гепатотоксичности β -АБ. В литературе имеются сведения о гепатотоксичности некоторых β -АБ [13,14,15,17], например лабеталола (неселективного β -АБ, с дополнительным вазодилатирующим - альфа-адреноблолирующим эффектом), ацебутола (селективного β -АБ с внутренней симпатомиметической активностью). При этом механизмы гепатотоксичности не установлены, предполагается, что гепатотоксичность ацебутола может быть связана с развитием гиперчувствительной реакции [16]. Высказать предположение о возможной взаимосвязи гепатотоксичности с блокадой β 1-, β 2- или α -адренорецепторов (АР) на данном этапе исследования не представляется возможным, необходимы дальнейшие исследования. Бисопролол и ацебутол - селективные β 1-АБ; ацебутол гепатотоксичен,

бисопролол - негепатотоксичен, а бисопролол - полный антагонист, ацебутол - частичный антагонист. Оба препарата - лабеталол и карведилол - неселективные β -АБ с дополнительным вазодилатирующим - альфа-адреноблолирующим эффектом, однако лабеталол гепатотоксичен, а у карведилола гепатотоксичность не проявилась. Более благоприятное воздействие карведилола в условиях токсического гепатита, вызванного парацетамолом, по всей вероятности, связано с наличием у карведилола антиоксидантного эффекта и возможностью блокировать кальциевые каналы, поскольку токсический парацетамоловый гепатит обусловлен развитием оксидативного стресса, активацией перекисного окисления липидов, избыточного накопления кальция и гибелью гепатоцитов (схема).

Сопоставление наших данных с данными литературы позволяет предположить, что гепатотоксичность явля-

ется нежелательным эффектом только для отдельных представителей класса β -АБ.

Пропранолол - неселективный β -АБ ухудшает, бисопролол - кардиоселективный β -АБ не влияет, а карведилол - неселективный β -АБ с дополнительным вазодилатирующим, α -адреноблокирующим и антиоксидантным эффектами незначительно улучшает функциональное состояние печени при остром токсическом гепатите, вызванном парацетамолом.

При проведении курса лечения, особенно у лиц с печеночной дисфункцией, рекомендуется перед применением пропранолола оценивать функциональные тесты печени и проводить мониторинг функции печени. Необходимо проведение углубленных исследований для выяснения механизмов гепатотоксичности β -АБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габуния Л., Арзиани Б., Вардосанидзе Т., Изменение гемокоагуляционной системы, липидного спектра и морфологической картины печени в условиях стресса на фоне адреноблокаторов. Ж. Аллергология и иммунология 2008; 9: 5.
2. Камышников Р.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: 2000.
3. Карпов Ю., Шубина А. Применение β -блокаторов в лечении больных артериальной гипертензией: новые возможности и перспективы. РМЖ 2005; 13 (19): 1265-126
4. Карпов Ю. Новые европейские рекомендации: β -блокаторы в лечении стабильной ишемической болезни сердца. РМЖ 2006; 14 (20): 1402.
5. Левина О. Гончарова И.Л., Филатова Т.Г. - Влияние стимуляции и депрессии макрофагов на развитие острого токсического гепатита у крыс, вызванного парацетамолом. Фармак. и токсикол 2003; 66 (1): 57-59 .
6. Остроумова О. Возможности применения высокоселективных β -адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. РМЖ 2004; 12:721-25.
7. Подзолков В., Осадчий К.К Бета-адреноблокаторы: взгляд XXI века. РМЖ 2006; 14 (10): 737-742.
8. Преображенский Д. Ингибиторы нейрогуморальных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2005; 07(11).
9. Antelava N., Gabunia L., Gambashidze K., et. al. Effects of Carvedilol, Losartan and Trimetazidin on functional parameters of isolated heart of rats at oxidative stress. Georgian Medical News 2009; N2 (167):81-84.
10. ACC/AHA. Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult Circulation 2005;112: 54-235.
11. Bakris G., Fonseca, V., Katholi R. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients With type 2 diabetes mellitus and hypertension. JAMA 2004; 292: 2227-2236.
12. Clark E., et al. Labetalol hepatotoxicity. Ann. Inter. Med. 1990; 113:210-213.
13. Deleve L., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. Gastroenterol. Clin. N Am. 1995; 24: 787-810.
14. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21 (6): 1 011-53.

15. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. Mcgraw-Hill: 2008.

16. Rang H., Dale M., Ritter J., Moore P. Pharmacology. Edition 6; 2007.

17. Reiter M. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers Prog Cardiovasc Dis 2004; 47(1):11-33.

SUMMARY

INFLUENCE OF DIFFERENT TYPE β -ADRENOBLOCKERS ON FUNCTIONAL STATE OF LIVER AT PARACETAMOL INDUCED TOXIC HEPATITIS IN EXPERIMENT

Antelava N., Gabunia L., Gambashidze K., Pkhaladze N., Arziiani B.

Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacology; Department of Pathophysiology

The aim of the present work was comparative analyze of different type β -adrenoblockers (nonselective β -АБ – Propranolol; cardio selective β 1-АБ – Bisoprolol; nonselective β -АБ with additional vasodilatory effects – carvedilol) on functional state of liver at Paracetamol induced toxic hepatitis in experiment.

Experiments were carried out on 42 laboratory white rats with the body mass 180-200g. Model of acute toxic hepatitis was created using paracetamol (peroral administration with the dose of 1000 mg/kg, once a day). β -adrenoblockers (β -АБ) were used with following dozes: propranolol –1,4 mg/kg; bisoprolol - 0,7 mg/kg and carvedilol - 0,9 mg/kg; β -АБ were used during 9 days (perorally), immediately after paracetamol administration. Each group consisted of 7 rats. Functional state of the liver was estimated according to blood serum concentration of aspartat-transferase (AST) and alanin-transferase (ALT) using routine method of measurement on 5th and 9th days after administration of paracetamol.

Results of experiments have shown that single administration of paracetamol with the dose of 1000 mg/kg impaired functional state of the liver that was confirmed by significantly increased activation of transaminases. It was stated that non-selective β -АБ Propranolol worsens-, cardio selective β 1-АБ Bisoprolol – has no effect, while nonselective β -АБ carvedilol, with additional vasodilatory and antioxidant effects - slightly improves functional state of the liver at acute toxic hepatitis caused by paracetamol. Has been suggested that hepatotoxicity is not characteristic for all types of β -АБ. According to the obtained results, it has been recommended to estimate functional tests of the liver before propranolol administration, and carry out monitoring of the liver's functional state at treatment course, especially in individuals suffering with liver malfunction. It is important to investigate detailed mechanisms of hepatotoxicity of β -АБ also.

Key words: Acute hepatitis, paracetamol, β -adrenoblockers, propranolol, bisoprolol, carvedilol.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ, ОБЛАДАЮЩИХ РАЗЛИЧНЫМИ СВОЙСТВАМИ, НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Антелава Н.А., Габуния Л.Ю., Гамбашидзе К.Г., Пхаладзе Н.Г., Арзиани Б.А.

Тбилисский государственный медицинский университет; департамент фармакологии и департамент патофизиологии

Цель настоящего обзора - сравнительная оценка воздействия β -адреноблокаторов, обладающих различными свойствами - неселективного β -АБ - пропранолола, кардиоселективного β_1 -АБ бисопролола, неселективного β -АБ с дополнительным вазодилатирующим эффектом - карведилола на функциональное состояние печени при остром гепатите, вызванном парацетамолом в эксперименте.

Эксперименты выполнены на 42-х беспородных белых крысах -самцах, массой - 180 - 200г. Острый токсический гепатит вызывали введением парацетамола в дозе 1000 мг/кг, перорально, однократно. β -адреноблокаторы (β -АБ) применяли, соответ-

ственно: пропранолол в дозе 1,4 мг/кг, бисопролол в дозе 0,7 мг/кг и карведилол в дозе 0,9 мг/кг. β -АБ вводили сразу после применения парацетамола, перорально в течение 9-и дней. В каждой подгруппе было по 7 крыс.

Функциональное состояние печени оценивали посредством определения аспартаттрансферазы (АСТ) и аланинтрансферазы (АЛТ) в плазме крови общепринятым методом на 5-ый и 9-ый дни после применения парацетамола. Оценивали также поведенческие реакции животных и летальность. Результаты исследования показали, что однократное применение парацетамола в дозе 1000 мг/кг вызывает нарушение функционального состояния печени, что проявляется в достоверном значительном повышении активности трансаминаз. Пропранолол - неселективный β -АБ ухудшает, бисопролол - кардиоселективный β -АБ не влияет, а карведилол - неселективный β -АБ с дополнительным вазодилатирующим и антиоксидантным эффектами незначительно улучшает функциональное состояние печени при остром токсическом гепатите, вызванном парацетамолом.

Предполагается, что гепатотоксичность является нежелательным эффектом, характерным не для всего класса β -АБ, а лишь для отдельных его представителей. При проведении курса лечения, особенно у лиц с печеночной дисфункцией, рекомендуется перед применением пропранолола оценивать функциональные тесты печени и проводить мониторинг функции печени. Необходимо проведение углубленных исследований для выяснения механизмов гепатотоксичности β -АБ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКТИНОВ В ИММУНОДИАГНОСТИКЕ И ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Шарикадзе В.В., Гонгадзе Н.В.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили;
Тбилисский государственный медицинский университет*

По данным ВОЗ в настоящее время онкологические заболевания занимают второе место в мире по распространенности среди всех групп населения, включая детей. Этому, в первую очередь, способствует

ряд факторов, связанных с постоянно ухудшающейся экологической обстановкой, в частности, химические канцерогены и радиационное облучение. К сожалению, большинство онкологических пациентов обращаются

за помощью, когда медицинское вмешательство фактически бессильно изменить течение болезни. Вместе с тем, практическая онкология способна существенно продлить их жизнь или добиться полного излечения, если диагноз будет поставлен на ранних стадиях возникновения злокачественного новообразования, т.е. задолго до проявления болезненных симптомов. Такие традиционные методы диагностики, как рентгенография и ультразвуковое обследование в этой ситуации неэффективны. Для решения этих задач успешно развиваются иммунологические подходы [12,27,29], суть которых заключается в выявлении продуктов жизнедеятельности опухолевых клеток, называемых маркерами опухолей (рака, злокачественной трансформации) или раковыми антигенами. Опухолевая клетка продуцирует ряд таких специфических органических соединений, которые либо не характерны для нормальных клеток, либо отличаются по структурной организации. К их числу относятся молекулы белков, гликопротеинов, гликолипидов и углеводов. Опухолевая клетка способна секретировать такие антигены в кровь. При этом, чаще всего, чем выше их содержание в крови, тем глубже стадия заболевания, а следовательно, менее эффективны методы лечения [31]. Современная практическая онкология до настоящего времени использовала диагностические тест-системы, основанные на способности поликлональных и моноклональных антител связываться с определенными структурами антигенов, называемых антигенными детерминантами [18,20]. К сожалению, чувствительность и специфичность таких тест-систем в большинстве случаев недостаточна при постановке диагноза, особенно на ранних стадиях возникновения рака [18]. Параллельно с таким подходом проводились научные исследования по изучению диагностической ценности другого класса соединений - лектинов.

По общепринятому определению лектина - это группа белков, способных обратимо и избирательно взаимодействовать с определенными углеводными структурами. Эта способность лектинов и была использована при выявлении углеводных структур, специфичных для опухолевого роста. Было показано, что такой подход, в сочетании с возможностями ранее разработанных методов, основанных на выявлении антигенных детерминант антителами, может существенно повысить чувствительность и специфичность диагностики злокачественных опухолей. В частности, стала возможной ранняя и дифференциальная диагностика рака печени.

Многие лектины связываются с мембранными белками, поскольку в выступающих участках этих белков часто обнаруживаются гидрофильные углеводные группы. При этом определенные лектины предпочтительно связываются с клетками лишь некоторых типов, так как углеводы, расположенные на поверхности клеток разных типов, отличаются друг от друга, а родство

данного лектина по отношению к разным углеводам неодинаково [8]. Экспериментально специфичность лектина определяется по ингибированию различными сахарами его связывания с клетками. В большинстве случаев сложные олигосахариды оказываются даже лучшими ингибиторами, чем самые эффективные моносахариды. Однако специфичность связывания лектина с клетками определенного типа часто носит стертый характер, поскольку разнообразие гликопротеинов велико, а набор углеводов, входящих в их состав, довольно ограничен. Кроме того, к одному и тому же полипептиду часто бывают присоединены углеводные цепи различных типов. В результате наборы молекул и клеток, с которыми связываются многие лектины, в значительной степени перекрываются. Например, оба митогенных лектина, наиболее широко используемые при изучении активации лимфоцитов - фитогемагглютинин (ФГА), связывающий олигосахариды, содержащие N -ацетилгалактозамин, и конканавалин А (Кон-А) связывающий сахараиды, имеющие концевую D-маннозу, с некоторой эффективностью взаимодействует со всеми клетками периферической крови человека. Тем не менее, они активируют предпочтительно Т-лимфоциты разных видов млекопитающих. Выделены гликопептиды, способные связываться и с ФГА и с Кон-А. Это доказывает, что два лектина с разной специфичностью по отношению к углеводам могут в принципе действовать на одни и те же молекулы, входящие в состав мембраны. Следовательно, идентификация мембранных молекул, связывающих данный митоген, не отвечает на вопрос, какая из молекул опосредует митогенный сигнал. Дебрей и соавт. [13] подробно охарактеризовали специфичность связывания лектинов. Митогены - вещества, которые активируют клетки, стимулируя их деление. Многие (хотя не все) митогены представляют собой лектины, однако не все лектины являются митогенами. Агглютинация клеток это еще одно важное следствие связывания лектина с гликопротеинами клеточной поверхности. Для митогенеза, как и для агглютинации необходимо, чтобы лектин был способен сшивать молекулы друг с другом, поэтому не удивительно, что большинство лектинов состоит из нескольких сходных субединиц, каждая из которых имеет связывающий участок. Для агглютинации требуется, чтобы молекула лектина смогла связаться с двумя клетками, а для стимуляции митоза необходима сшивка друг с другом молекул, расположенных на поверхности одной и той же клетки. Как правило, в результате постепенной диссоциации лектинов на субединицы, их агглютинирующие свойства будут утрачиваться быстрее, чем митогенная активность. Некоторые лектины обладают агглютинирующей способностью, не обладая при этом митогенными свойствами. Изменение расположения углеводсвязывающих детерминант лектина может изменить его свойства. Лектины способны вызывать у значительной части лимфоцитов клеточное деление и созревание. Именно на данных, полученных в подоб-

ных опытах, основаны наши представления о ранних биохимических процессах при активации лимфоцитов [11,23]. Процесс связывания лектинов с молекулами поверхности лимфоцитов достигает равновесия в течение нескольких минут. Большинство лектинов способно стимулировать лимфоциты лишь при определенных концентрациях. Если их значения больше или меньше соответственно максимально и минимально допустимых, стимуляция не происходит, даже несмотря на то, что связывание произошло. Часто при концентрации лектина соответствующей наибольшему митогенному эффекту, лектин занимает лишь незначительную часть потенциально-связывающих участков на поверхности клетки.

В лабораториях, изучавших гликопротеиды морских беспозвоночных было показано, что в целомической жидкости иглокожих содержатся уникальные по своей углеводной специфичности маннан-связывающие лектины, взаимодействующие с маннанами, т.е. углеводными структурами, представляющими разветвленные олиго- и полисахариды, построенные из остатков маннозы [15]. Появление таких маннозобогатенных структур связано с процессами злокачественного перерождения, например, при раке щитовидной железы. Это объясняется тем, что в раковых клетках перестает функционировать ряд ферментов, ответственных за синтез углеводных структур, типичных для клеток нормальных тканей. Следовательно, раннее выявление таких изменений является сигналом о начале злокачественного перерождения, т.е. о возникновении рака. Так, например, высокие концентрации раково-эмбрионального антигена (маркера рака желудка) в крови являются очень плохим прогнозом. На ранних же стадиях, в большинстве случаев, концентрация раково-эмбрионального антигена низка и, как оказалось, может наблюдаться у курильщиков и при доброкачественных опухолях. Однако, структуры углеводных цепей раково-эмбрионального антигена при нормальных и злокачественных патологиях различны, так как для последних характерно появление маннозобогатенных структур. Выделены и охарактеризованы маннан-связывающие лектины, а также получены моноспецифические антитела к ним [25,26]. Экспериментально показано, что эти лектины взаимодействуют с углеводными цепями маркеров злокачественной трансформации, в частности, раковоэмбрионального антигена. Начатые исследования диагностической ценности маннан-связывающих лектинов позволяют внести практический вклад в развитие методов ранней диагностики рака.

С появлением первых работ по генетической (генной) терапии, способ и системы доставки экзогенного генетического материала представляют собой ключевую проблему этой новейшей биомедицинской технологии [5,33]. Хотя большинство протоколов генотерапии включают доставку терапевтических генов в клетки

и ткани с помощью вирусных векторов [21,19,30], ряд очевидных недостатков последних способствовало поиску альтернативных, невирусных систем для доставки генов. Основные из этих причин рассмотрены в разных работах [1,4]. В качестве таких невирусных систем доставки чаще всего используются различные катионные липиды, поликатионы или гидрофобные поликатионы [22].

В настоящее время около 80 клинических протоколов генной терапии используют липофекцию для доставки терапевтических генов [7,14]. Однако, известные в настоящее время невирусные системы обладают низкой специфичностью и малой эффективностью, хотя и используются в ряде современных клинических протоколах генной терапии [2,3]. Предполагается, что будущие невирусные векторные системы для переноса генов в целях генотерапии будут сочетать как элементы вирусных векторов, так и невирусных систем [6]. Они должны, по-видимому, быть поликатионами (для конденсации ДНК), содержать гидрофобный фрагмент, придающий сродство к мембранам, и адресную (лигандную) группировку, которая могла бы обеспечить лиганд-рецепторные взаимодействия с клеткой. Адресная доставка генов в определенные органы, ткани или клетки-мишени является поэтому одной из важнейших проблем, от решения которой зависит успешное применение методов генной терапии [28,32]. Для решения этой проблемы используют ряд биополимеров, таких как антитела к определенным антигенам на поверхности клетки-мишени, белки, узнаваемые клеточными рецепторами, а также другие вещества, позволяющие использовать механизмы лиганд-опосредованного эндоцитоза.

Среди последних широкое распространение получили лиганды, содержащие олигосахариды, поскольку на поверхности многих животных клеток присутствуют лектины - белки-рецепторы, специфически связывающие их. Лектины были обнаружены в составе плазматических мембран многих нормальных и трансформированных клеток. Показано, в частности, непосредственное участие белков, специфически связывающих углеводы, в процессах эндоцитоза и в различных межклеточных взаимодействиях [24]. Представляется также весьма вероятным, что определенные лектины вовлечены в процесс метастазирования [15,16]. Экспрессия генов лектинов резко возрастает в трансформированных клетках [8]. Все это объясняет большой интерес, проявляемый многими исследователями к различным поли- и олигосахаридам, "узнаваемых" лектинами, находящимися на поверхности клеток. Главные усилия в уже опубликованных работах сосредоточены на поиске олигосахаридов, которые могут оказаться специфичными, а значит и наиболее эффективными "векторами" для переноса генов в определенные типы клеток, тканей или органов.

Несомненно, что необходимы дальнейшие исследования, которые будут способствовать созданию и совершенствованию новых векторов с углеводными адресными группами. В частности, заслуживают особого внимания цикл работ по созданию неогликозидных лигандов (от моно- до тетрамеров), иммобилизованных на флуоресцентном синтетическом полимерном носителе (полиакриламид), которые были предложены в качестве специфических зондов для изучения лектинов, антител, гликозилтрансфераз и для других биомедицинских исследований [9,10]. Эти же олигосахаридные зонды, являющиеся лигандами для эндогенных рецепторов - лектинов, могут быть использованы также для диагностики опухолей и направленного транспорта лекарственных препаратов [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов Р.И., Куценко Н.Г., Федченко В.И. Разработка рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов для генной и иммунотерапии. *Вопр. Мед. Хим.* 1997; 43: 3-11.
2. Жданов Р.И. Иммуноterapia при злокачественных новообразованиях. *Вопр. Биол. Мед. Фарм. Химии* 1999; 4: 3-6.
3. Жданов Р.И., Хусаинова Р.С., Иваницкий Г.Р., Борисенко А.С. Генная и гено-клеточная терапия и нейродегенеративные заболевания. *Вопр. Биол. Мед. Фарм. Химии* 2000; 1: 10-17.
4. Подобед О.В., Жданов Р.И. Генный перенос с помощью невирусных векторов на основе поликатионов и гидрофобных поликатионов в целях генной терапии. *Вопр. Биол. Мед. Фарм. Химии* 1999; 4: 7-15.
5. Andersen W.F. et al. Human gene therapy. *Science* 1992; 256: 801-813.
6. Andersen W.F. Therapeutic horizons. *Supplement to Nature* 1998; 392: 25-30.
7. Anderson W.F. Gene therapy scores against cancer. *Nat. Med.* 2000; 6: 862-863.
8. Bovin N.V. In: Gabius H.-J., ed. *Lectins and Glycobiology*. Springer, Stuttgart: 1993; 23-30.
9. Bovin N.V., Gabius H.-J. Polymer-immobilized carbohydrate ligands: versatile chemical tools for biochemistry and medical sciences. *Chem. Soc. Rev.* 1995; 24: 413-421.
10. Bovin N.V. New bodipy lipid probes for fluorescence studies of membranes. *Rus. J. Bioorg. Chem.* 1996; 22: 547-566.
11. Garred P., Larsen F., Koch C. Mannose-binding lectin deficiency-revisited. *Mol. Immunol.* 2003; 40: 73-84.
12. Carter P. Improving the efficacy of antibody based cancer therapies. *Nat. Rev. Cancer* 2001; 1: 118-128.
13. Debray H., Decout D., Strecker G. Specificity of twelve lectins towards oligosaccharides and glycopeptides related to N-glycosylproteins. *Eur. J. Biochem.* 1991; 117: 41-55.
14. English J.M., Cobb M.H. Realities and hopes of gene therapy. *Pharmacological. Sci.* 2002; 23:40-45.
15. Frakking F.N., Brower N., Geissel J. The role of mannose-binding lectin in oncology. *European Journal of Cancer.* 2006; 42: 909-916.
16. Gabius H.-J. Concepts of tumor lectinology. *Cancer investigation* 1997; 15 (5): 454-464.
17. Gabius H.-J., Kayser K., Bovin N.V. et al. Endogenous lectins and neoglycoconjugates: A sweet approach to tumour diagnosis and targeted drug delivery. *Eur. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.* 1996.
18. Glennie M.J., Johnson P.W.M., Clinical trials of antibody therapy. *Immunol. Today.* 2000; 21: 403-410.
19. Hodgson C.P. *Retroviral Vectors for Human Gene Therapy*, Springer, Berlin-Heidelberg; 1996:149.
20. Houghton A.N., Scheinberg D. Monoclonal antibody therapies – a constant threat to cancer. *Nat. Med.* 2000; 6: 373-374.
21. Kaplitt M.G., Loewy D.A. *Viral Vectors: Gene Therapy and Neuroscience Applications*, New York: 1995; 486.
22. Lasic D.D. *Liposomes in Gene Delivery*. Boca Raton; 1997: Fl, 295.
23. Ling N.R., Kay I.E., *Lymphocyte Stimulation*, Elsevier/North-Holland; Amsterdam: 1975.
24. Lis H. and Sharon N. Methods for selective modification of cyclodextrins. *Chem. Reviews* 1998; 637-674.
25. Lukyanov P.A., Belogortseva N.I., Bulgakov A.A., Kurika A.V., Novikova O.D. «Lectins and glycosidases from marine macro- and microorganisms of Japan and Okhotsk Seas». *PICES Scientific Report* 1996; 6: 348-352.
26. Lutsyk M.D. The toxicity and antitumor activity of three individual fraction of lectins from *Ricinus communis*. *Neoplasma* 1997; 24(3): 341-343.
27. Parkin J., Cohen B. Phase I Trial of Twice-Weekly Intravenous Interleukin 12 in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer or Malignant Melanoma: Ability to maintain IFN gamma Induction Is Associated with Clinical Response. *Lancet* 2001; 357: 1777-1789.
28. Reed J.C. Apoptosis – based therapies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1:111-121.
29. Rosenberg S.A. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 2001; 411: 380-384.
30. Strauss M., Barranger J. eds. *Concepts in Gene Therapy*, De Gruyter, Berlin: 1998.
31. White C.A., Weaver R.L., Grillo-Lopez. Antibody – targeted immunotherapy for treatment of malignancy. *Annu. Rev. Med.* 2001; 52:125-145.
32. Workman P., Kaye S.B. Cancer therapeutics. *Trends Mol. Med.* 2002; 8: 1-73.
33. Xanthopoulos K. *Gene Therapy*. *Вопр. Биол. Мед. Фарм. Химии. ASI Series H: Cell Biology*, 1998; 105.

SUMMARY

THE PERSPECTIVES OF USING LECTINS IN IMMUNODIAGNOSTIC AND GENE THERAPY

Sharikadze V., Gongadze N.

Iv. Djavachishvili state university, Tbilisi; Tbilisi State Medical University

In this article review diagnostic value of protein group-lectins for practical oncology are presented. It is indicated, that with some carbohydrate structures lectins revealed the possibility of reversible and selective action and with earlier elaborated methods, which are based on identification of antigen determinants with antibodies, they can significantly increase of tumour diagnostic sensitivity and specificity. It is consider the mechanisms of relationship between so-called mannan-binding lectins and mannans or carbohydrate structures, which are formed from the mannose residue. The presense of such mannose-enrich structures is connecting with the process of blastomic transformation. It was shown experimentally, that mannan-binding lectins are interacting with the carbohydrate chains of the markers of blastomic transforma-

tion, particularly with the cancer-embryonic antigen. It was established the markedly increase of lectins gene expression in transformed cells. The gene therapy, which comprises the deliver of therapeutic genes to cells and tissues by virus vectors and nonvirus systems is also analysed. The last of them are the most widely using ligands containing oligosaccharides, because on the surface of many animal origin cells were identified lectins-protein receptors. It is suggested the perspectives of using oligosaccharide probes, which are the ligands for endogenous receptors-lectins in tumour diagnostic and guiding transport of medicinal products.

Key words: lectins, tumour diagnostic sensitivity, gene therapy, oligosaccharide probes.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКТИНОВ В ИММУНОДИАГНОСТИКЕ И ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Шарикадзе В.В., Гонгадзе Н.В.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахидшвили; Тбилисский государственный медицинский университет

В статье представлены обзорные данные о диагностической ценности использования группы белков-лектинов в практической онкологии. Подчеркивается, что лекти-

ны проявляют способность обратимо и избирательно взаимодействовать с определенными углеводными структурами и в сочетании с ранее разработанными методами, основанных на выявлении антигенных детерминант антителами, могут существенно повысить чувствительность и специфичность диагностики злокачественных опухолей. Обсуждаются механизмы взаимодействия т.н. манан-связывающих лектинов с мананами, т.е. углеводными структурами, представляющими собой разветвленные олиго и полисахариды, построенные из остатков маннозы. Появление таких маннозообогащенных структур связано с процессами злокачественного перерождения. Экспериментально показано, что маннан-связывающие лектины взаимодействуют с углеводными цепями маркеров злокачественной трансформации, в частности, раковоэмбрионального антигена. Отмечено резкое возрастание экспрессии лектинов в трансформированных клетках.

Проанализированы также вопросы генной терапии, включающие доставку терапевтических генов в клетки и ткани с помощью вирусных векторов и невирусных систем. Среди последних широкое распространение получили лиганды, содержащие олигосахариды, поскольку на поверхности многих клеток животных присутствуют лектины-белки рецепторы. Обсуждаются перспективы использования олигосахаридных зондов, являющимися лигандами для эндогенных рецепторов – лектинов для диагностики опухолей и направленного транспорта лекарственных препаратов.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ СВОЙСТВО НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЯДЕР ТАЛАМУСА

Бекая Г.Л., Квачадзе И.Д., Пруидзе М.В., Сакварелидзе З.А., Хуцишвили К.В.

Тбилисская медицинская академия; Тбилисский государственный медицинский университет

Боль является последним звеном процесса ноцицепции. Болевую информацию воспринимают сенсорные (ноцицептивные) рецепторы, сигналы которых достигают спинного, а затем, через специфические ноцицептивные пути – головного мозга. Основным приемником указанной импульсации является таламус. Его латеральные структуры обеспечивают сенсорно-дискриминационную степень боли (соматопика болевой импульсации, ее продолжительность, интенсивность и др.); медиальные же структуры таламуса участвуют в мотивационно-эмоционально-

аффективных аспектах (выделение вновь возникших соматетических стимулов, быстрая передача информации о потенциально угрожающей ситуации) [3,10]. Большой поток ноцицептивной импульсации поступает в специфические вентральные ядра таламуса (заднее медиальное и латеральное VPM, VPL и передний и задний – VA, VP), меньший объем указанной информации поступает в неспецифические ядра таламуса (центро-медиальное – CM и ретикулярное – NR). В этих ядрах представлено большое число нейронов, реагирующих на болевое раздражение [1,6,11]. 80%

нейронов специфических ядер таламуса активируется только в ответ на болевое раздражение, 15% нейронов отвечает как на болевое, так и на неболевое раздражение, и 5% нейронов тормозится при воздействии болевой импульсации. По данным Г. Бекая и др. [2], 40% неспецифических ядер таламуса реагируют торможением на болевой стимул, 47,5% активируется в ответ как на болевое, так и на неболевое раздражение, 12,5% нейронов реагируют только на болевое раздражение (чисто ноцицептивные нейроны).

Таламус принято считать последней релейной единицей болевой афферентации. В этой структуре болевые импульсы объединяются и для дальнейшей переработки передаются в кору и другие структуры головного мозга [5,7]. В разных структурах головного мозга (ядра шва, центральное серое вещество, гипоталамус, сенсомоторная зона и супрасильвиевая извилина коры больших полушарий), в том числе в таламических неспецифических ядрах в большом количестве представлены нейроны, активность которых угнетается болевым раздражением. Существует мнение, что эти нейроны являются антиноцицептивными [2,4].

Раздражение центромедиального и ретикулярного ядер таламуса угнетает вызванную ноцицептивную активность нейронов ядра тройничного нерва и центрального серого вещества, что указывает на нисходящее антиноцицептивное воздействие этих ядер [2,4].

В настоящей работе представлены данные об анальгетическом воздействии неспецифических ядер таламуса на ноцицептивные нейроны ядер специфического таламуса и коры головного мозга. Необходимо отметить, что этот вопрос изучен недостаточно.

Материал и методы. Опыты проведены на 15-и кураризованных кошках, находящихся под легким наркозом (хлоралоза – 40-50мг/кг интравенозно). Животные, закрепленные в стереотаксический аппарат, находились в условиях искусственного дыхания, контролировалось артериальное давление и температура животных. Предварительные манипуляции проводились в стерильных условиях под глубоким эфирным наркозом. Раздражающие электроды имплантировались в пульпу зуба. Раздражения различной силы нижнего подглазного нерва давали возможность вызывать «болевые» и неболевые реакции. Отводящие и раздражающие микро- и макроэлектроды вживлялись по стереотаксическим координатам. Активность реагирующих на боль нейронов специфических ядер таламуса и коры больших полушарий мозга регистрировалась стеклянным внеклеточным микроэлектродом, заполненным 3мол раствором цитрата калия. Диаметр кончика электрода равен 0,5 – 1,0мкм, сопротивление – 5-6мегом.

Для раздражения или повреждения неспецифического, ретикулярного (NR), центромедиального (CM) и специфического переднего вентрального (VA) и заднего медиального (VPM) ядер таламуса, а также центрального серого вещества использовали парные константановые электроды с неизолированным концом (100-150 мкм). Для раздражения применяли прямоугольные импульсы высокочастотного генератора. Для повреждения неспецифических ядер таламуса и центрального серого вещества через вживленные макроэлектроды в течение 30-и сек проводили постоянный ток (5-10 мА).

В конце опыта морфологически устанавливали точную локализацию электродов. По завершении эксперимента для эвтаназии животных использовали смертельную дозу нембутала.

В работе проанализирована деятельность 127 нейронов таламуса и коры головного мозга. Данные обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. В начале эксперимента идентифицировали ноцицептивные нейроны соматосенсорной коры (29) и специфических ядер таламуса (64) (VA, VPL, VPM). Указанные нейроны активировались в ответ на надпороговое раздражение глазничного нижнего нерва и зубной пульпы. 13 ноцицептивных и 9 конвергентных нейронов (нейроны отвечающие как на болевое, так неболевое раздражение) соматосенсорной коры активировались при раздражении заднего медиального ядра (VPM) таламуса, из коры (28) и неспецифических ядер таламуса (18) зарегистрированы конвергентные нейроны, реагирующие и на неболевое раздражение. Опыты на разных животных выявили, что при предшествующем раздражении неспецифических ядер таламуса (CM и NR) вызванная активность ноцицептивных нейронов ядер специфического таламуса тормозится, тогда как ответ конвергентных нейронов на неболевое раздражение нижнего нерва глазной орбиты не претерпевает изменений.

Полученные данные непосредственно указывают на антиноцицептивное действие таламического неспецифического ядра на уровне таламуса. Ноцицептивная активность нейронов специфических ядер таламуса сохранялась после электролитического повреждения центрального серого вещества (ЦСВ), однако заметно снижалась при временном охлаждении сенсомоторного участка коры головного мозга хлорэтилом.

Стимуляцией неспецифических таламических структур угнетение ноцицептивной активности, нейронов специфических ядер таламуса осуществляет, с одной стороны, через прямые связи, а с другой – через известные таламо-кортикально-таламические пути [8].

Следовательно, в таламусе представлены не только структуры, воспринимающие ноцицептивную афферентацию, но и участки, угнетающие «боль» этих структур. Последние, в основном, расположены в не-

специфических ядрах таламуса, взаимодействие которых на таламическом уровне обуславливает модуляцию ноцицептивной информации и регулирует передачу этой информации в кору головного мозга.

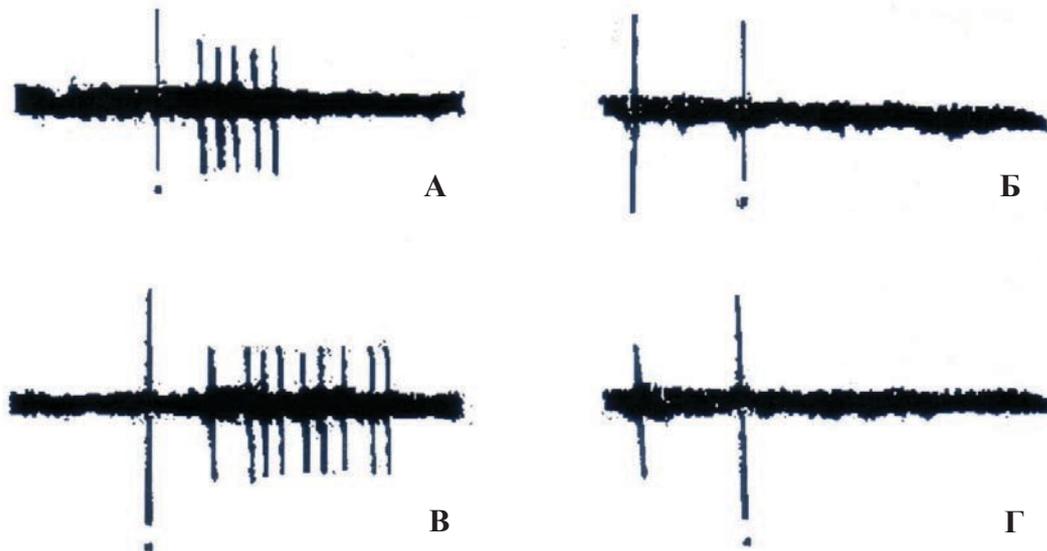


Рис. А – активность ноцицептивного нейрона сенсомоторной коры в ответ на раздражение специфического таламического ядра (VPM); Б – торможение вызванной раздражением таламического ядра VPM активности ноцицептивного нейрона сенсомоторной коры, предшествующим раздражением неспецифического таламического ядра (СМ); В – активность ноцицептивного нейрона сенсомоторной коры в ответ на раздражение пульпы зуба; Г – торможение вызванной активности то же нейрона при предшествующем раздражении неспецифического ядра таламуса (NR)

Раздражение неспецифических ядер таламуса (СМ и NR) полностью тормозит вызванную активность ноцицептивных нейронов сенсомоторной коры, возникающей в ответ как на периферическое болевое раздражение (зубной пульпы), так и на раздражение специфического VPM ядра таламуса (рис. 1). Полученные данные позволяют предложить, что анальгетическое действие неспецифических ядер таламуса на корковые ноцицептивные нейроны осуществляется не только таламическими переключающимися ноцицептивными путями, но и непосредственным воздействием на корковые нейроны [7,9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абзианидзе Е.В. Функциональная организация антиноцицептивной системы головного мозга. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Тб.: 1990; 3-54.
2. Бекая Г.Л., Абзианидзе Е. В., Мествиришвили Л.И., Сакварелидзе З.А., Пруидзе М.В. Механизмы антиноцицептивной функции таламуса. Изв. АН Грузии, Серия биол., А. 2003; 29 (5-6): 617-622.
3. Лиманский Ю.П. Физиология боли. Киев: Здоровья; 1986: 3-94.

4. Сакварелидзе З.А. Проблемы боли в стоматологии и его клинично-экспериментальные аспекты. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Тб.: 1999; 8-70.
5. Bassbaum A. Pain control mechanisms: review and hypothesis. Pain 1981; 10(1): 231-250.
6. Bordi F., Quartaroli M. Modulation of nociceptive transmission by NMDA glycine site receptor in the ventroposterolateral nucleus of the thalamus. Pain 2000; 84 (2-3): 213-224.
7. Jasmin L., Burkey A.R., Granato A., Oahara P.T. Rostral agranular insular cortex and pain areas of the central nervous system: a tract-tracking study in the rat. J. Comp. Neurol. 2004; 468 (3): 425-440.
8. Mouncastle V. Powel T.R. Neuronal mechanisms sub-serving cutaneous sensibility with special reference to the role of afferent inhibition in sensory perception and dissemination. Bull. John Hopkins Hospital 1959; 105: 201-232.
9. Qu C.L., Tang J.S. Roles of ventrolateral cortex in pain modulation and acupuncture analgesia. Seng Li Ke Xue Jin Zhan 2008; 39 (4): 297-301.
10. Shibasaki H. Central mechanisms of pain perception. Suppl. Clin. Neurophysiol. 2004; 57: 39-49.
11. Zhao M., Li O., Tang J.S. The effect of microinjection of morphine into thalamic nucleus submedialis on formalin-evoked nociceptive responses of neurons in the rat spinal dorsal horn. Neurosc. Lett. 2006; 19 (401): 103-107.

SUMMARY

ANALGETIC PROPERTY OF NONSPECIFIC THALAMIC NUCLEI

Bekaia G., Kvachadze I., Pruidze M., Sakvarelidze Z., Khutsishvili K.

Tbilisi Medical Academy; Tbilisi State Medical University

Neuronal activity evoked by pain impulsion in the specific thalamic nuclei and sensorimotor cortex has been recorded in cat. The following data were obtained.

Evoked nociceptive neuronal activity was inhibited by stimulation of the nonspecific thalamic nuclei. An antinociceptive impact of the nonspecific thalamic nuclei on the specific thalamic units was fulfilled by both direct and thalamo-cortico-thalamic pathways. Stimulation of the antinociceptive regions of the nonspecific thalamic nuclei abolished evoked nociceptive activity of the cortical units, elicited by both peripheral noxious stimulus and stimulation of the ventro-postero-medial thalamic nuclei. This indicates that the nonspecific thalamic nuclei inhibit the cortical activity on the thalamic, as well as, on the cortical level.

Key words: nonspecific thalamic nuclei, sensorimotor cortex, nociceptive neuronal activity cat.

РЕЗЮМЕ

АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ СВОЙСТВО НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЯДЕР ТАЛАМУСА

Бекая Г.Л., Квачадзе И.Д., Приудзе М.В., Сакварелидзе З.А., Хуцишвили К.В.

Тбилисская медицинская академия; Тбилисский государственный медицинский университет

Из специфических ядер таламуса и сенсомоторной коры зарегистрирована вызванная нейронная активность в ответ на болевую импульсацию.

Вызванная ноцицептивная нейрональная активность, отводимая из специфических ядер таламуса и сенсомоторной коры, тормозилась под влиянием раздражения неспецифических ядер таламуса. Антиноцицептивное воздействие неспецифических ядер таламуса на нейроны специфических ядер таламуса осуществляется как прямыми связями, так и таламо-кортико-таламическим путем. Раздражение антиноцицептивных областей неспецифических ядер таламуса устранило вызванную ноцицептивную активность корковых нейронов, возникающих не только на периферический болевой стимул, но и в ответ на раздражение вентро-постеро-медиального ядра таламуса. Это указывает, что неспецифические ядра тормозят ноцицептивную корковую активность как на таламическом, так и на корковом уровне.

TIMING OF ACTION POTENTIALS AND INPUT CURRENTS IN PERISOMATIC AND TRILAMINAR INTERNEURONS DURING KAINATE INDUCED GAMMA OSCILLATIONS IN MICE CA1 HIPPOCAMPUS

Kipiani E.

Department of Neurobiology, Johannes Müller Ctr. for Physiology, Charite-University Medicine Berlin, Germany

Gamma-frequency oscillations (30-80 Hz) deserve a special attention, since they are characteristic for the aroused brain and are implicated in higher-level cortical processes, such as sensory binding [9], storage of memory [6], consciousness [7], conceptual categorization and attention [3]. Altered gamma oscillations are seen in brain disorders such as schizophrenia, dementia, and autism [10]. Gamma-band oscillations promote precise synchronisation of neuronal discharges [4]. Hippocampal gamma oscillations are involved in encoding and retrieval of memory [1,2]. Kainate

(KA), analog of glutamic acid, generates gamma rhythm as well as seizure-like activity in the hippocampus. Thus, investigation of the mechanisms of KA induced gamma oscillations is very important.

We will show here two types of nonaccommodating interneurons – one of perisomatic and other of trilaminar cells - that control KA induced gamma band network oscillations at π radian different time window along the somatodendritic axis of CA1 pyramidal cells.

Materials and methods. All experimental procedures involving in vitro field potential and whole-cell patch clamp recordings, biocytine staining and data analyses were performed as described previously (Kipiani, 2009). Briefly, C57BL6 and transgenic mice with enhanced green fluorescence protein (EGFP) controlled by parvalbumin promoter (P15-25) were initially anaesthetized with inhaled ether (1-2ml) and then decapitated quickly to prepare brain transversal slices (Vibroslicer DSK). Simultaneous field potential and whole-cell recordings (Axoclamp, Axon instruments) in response to KA pressure ejection in CA1 hippocampus had been performed after half an hour recovery in carbogenated ACSF. Biocytine staining and camera lucida/neurolucida reconstructions were used for morphological control. Student's t-test was used for statistical comparison, difference was considered significant if $P < 0.05$. Average values are expressed as the mean \pm standard deviation.

Results and their discussion. Small amount (1 nl) of high molarity kainate (1mM) micropressure ejection at the boarder of CA1 stratum radiatum and stratum lacunosum-moleculare induced transient field potential gamma oscillations that had been recorded extracellularly for 10-60 s. We performed simultaneous whole cell recordings from interneurons within 150 μ m of CA1 stratum pyramidale (in the strata pyramidale, oriens and radiatum) to observe action potential (AP) firing of interneurons. EGFP enabled us to find quickly PV-containing fast spiking interneurons in transgenic mice. Only those nonaccommodating inhibitory cells that fired trains of APs at gamma frequency had been taken for the further analyses. Cross-correlation measurements revealed that interneurons fired APs (35 \pm 7 Hz) either close to the positive peak of the field gamma waves (lag time 0.31 \pm 0.8 ms., n=12) or in the vicinity of the trough (AP firing frequency is 39.88 \pm 7.46 Hz; 0 $^\circ$ difference, n=6). Windowed (without overlapping for 1s long traces) cross-correlation analyses showed, that the AP firing of those interneurons, that fired APs close to the field positive gamma waves were not firmly phase locked and moved from right to left over the gamma cycles throughout the whole oscillation period (-0.22 \pm 0.81 rad; Fig. 1A). The second group of interneurons fired APs firmly phase locked to the gamma troughs (Fig. 1B). During field gamma oscillations (range 30-60 Hz) Fast Fourier Transformation - FFT showed second peak at very high frequency (VHF, 80-100Hz.) for AP firing in loosely phase locked interneurons. Firmly phase locked cells were characterized with triplets and doublets mostly at the end of the oscillation. On FFT beside gamma there was also noticed another peak at a VHF, produced by the prepotentials almost before every each AP. Biocytin containing intracellular solution enabled us to perform morphological analyses of recorded cells. The staining showed that those interneurons, which fired APs within the broad time window, had axonal arbours around the stratum pyramidale and had been classified as perisomatic interneurons (n=12). The axons of other interneurons, which were firmly phase locked to field gamma waves, were distributed within the strata radiatum, pyramidale and partially in oriens as well. The axonal distribution of this group is consistent with trilaminar cells (n=6).

The AP firing frequency of individual interneurons did not correspond precisely to the network oscillation frequency. This proved again that AP firing is not a frequency regulator. The differences in timing of AP firing could be result from different dominant synaptic inputs to these cells. To elucidate the synaptic currents, received by these two types of interneurons, the cells were voltage clamped at the estimated inhibitory (-60 mV) and excitatory reversal (0 mV) potentials to record EPSCs and IPSCs, respectively.

Perisomatic interneurons received high frequency (up to 100 Hz), gamma modulated compound EPSCs during the network gamma oscillations while the firing of trilaminar cells were contributed by gamma frequency EPSCs (39.33 \pm 9.1 Hz, $p < 0.005$). EPSCs input was equally distributed throughout the whole oscillation, except for number of cases of perisomatic interneurons, where EPSCs increased in amplitude after 5-6 seconds from the field oscillation. Compound EPSCs of perisomatic cells consisted of several (3-7) single fast EPSCs (decay τ 1.9 \pm 0.2 ms and 2.5 \pm 0.7 ms spontaneous and evoked events, respectively). Received spontaneous excitatory currents amplitude was 64.3 \pm 22 pA. The amplitude of evoked EPSCs (eEPSC) was -156.67 \pm 36.4 pA. Half width increased slightly during active field (from 2 \pm 0.4 ms). Rise tau remained the same (0.3 ms) during the active field as it was before. Gamma modulated and spontaneous EPSCs frequency is 56.4 \pm 20.1 and 8.9 \pm 7.8 Hz ($p < 0.003$). Thus, as it is visible, gamma modulated EPSCs develop into gamma frequency AP discharge and VHF excitatory currents contribute to the high frequency EPSPs. Excitatory currents, like APs, peak at the field positive gamma wave (Fig. 1C).

EPSCs frequency in trilaminar cells changed markedly from spontaneous (5.02 \pm 4.9 Hz) to evoked (39.33 \pm 9.1 Hz, $p < 0.005$) state, but the obvious increase of the amplitude from -21.15 \pm 8.26 pA to -133.62 \pm 103.12 pA during the active network was not statistically significant ($p = 0.15$). Decay tau (4.68 \pm 1.76 ms for sEPSCs and 5.45 \pm 1.02 ms for eEPSCs) and rise tau (0.38 \pm 0.1ms for sEPSCs and 0.21 \pm 1.1 ms for eEPSCS) remained stable. The EPSC and field oscillation correlation measurements showed that the peaks of eEPSCs were in correlation to the trough.

Perisomatic interneurons received compound eIPSCs during the field oscillations, indicating feed forward-feedback inhibitory input. IPSCs are more expressed during the first 4 - 5 s from the beginning of filed oscillation. As to trilaminar cells, they received equally distributed IPSC input during the active network.

Perisomatic interneurons received lower frequency sIPSCs (0.6 \pm 0.1 Hz) with the amplitude of 82.16 \pm 7.84 pA. Evoked IPSC frequency was in gamma range (42.86 \pm 14.31 Hz), exceeded by field oscillation frequency. The amplitude did not change and was 82.94 \pm 34.54 pA. Half-width of evoked IPSC were one half of the spontaneous events width (5.21 \pm 2.04 ms

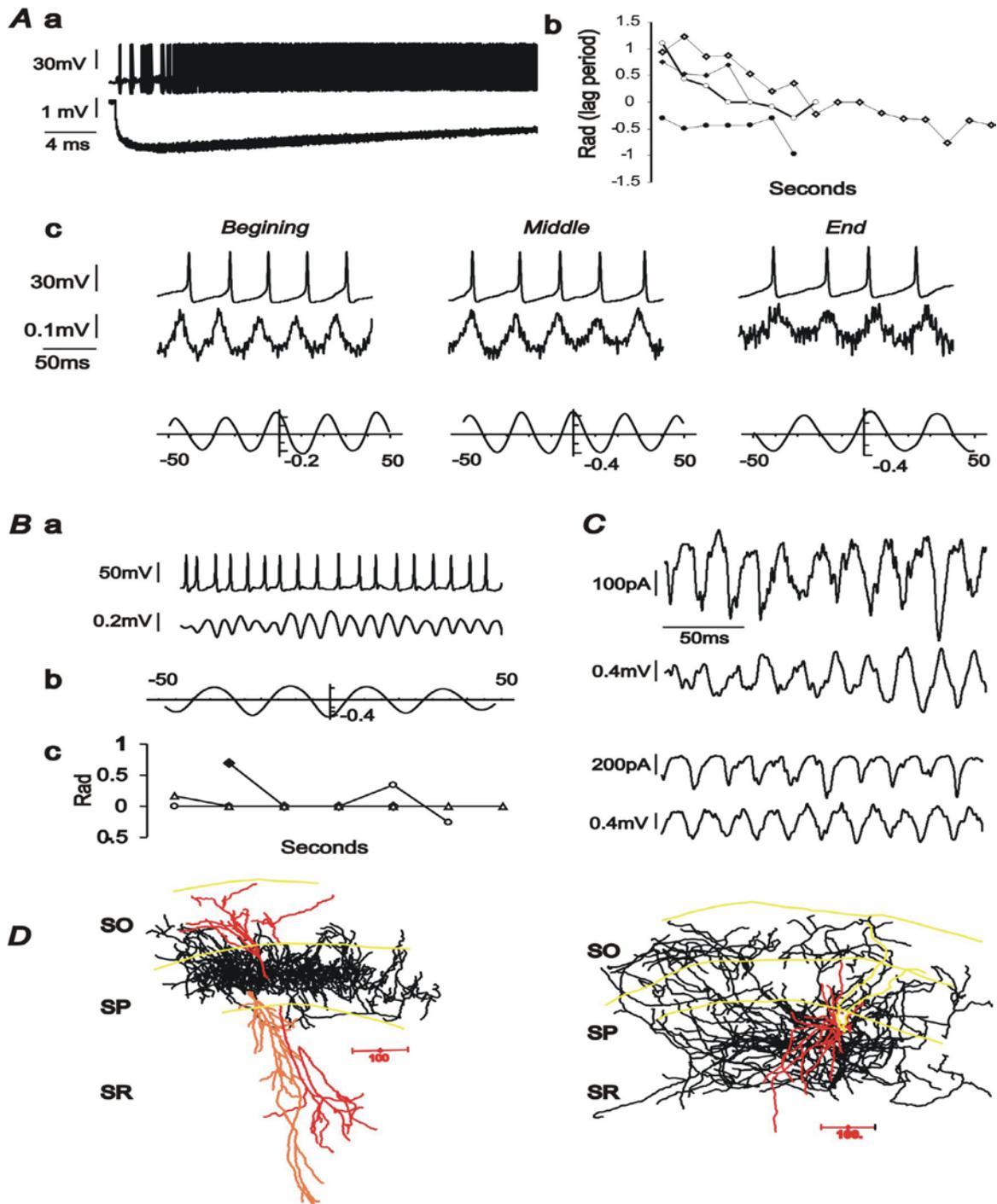


Fig. A Firing patterns and synaptic inputs to nonaccommodating perisomatic and trilaminar interneurons. Aa, Nonaccommodating perisomatic interneurons discharge APs in close synchrony to the kainite pressure ejection induced field gamma oscillation. Ab, rotation of AP relative to positive peak of field gamma cycle in perisomatic interneurons. Ac, Beginning (of the oscillation), when APs lag the positive peak of the field gamma waves. The middle part shows APs peaking at the positive peak of the gamma cycles. At the end APs precede the positive peaks of the field gamma waves. Under each part of synchronous APs and field oscillations is presented corresponding cross-correlation diagrams, where Y-axes of reference frame represent the APs peak and the waves demonstrate the population activity. Ba, trilaminar cells fire APs in a fixed correlation to the trough of a field gamma cycle. Bb, cross-correlation. Bc, fixed correlation of the AP peaks at the trough of the field gamma waves. C. The upper two traces represent simultaneous recordings of induced EPSCs and field gamma oscillation from perisomatic cells; eEPSCs are in correlation with the positive peaks of field waves. The lower traces are recordings from trilaminar interneurons and field potentials, where EPSCs correlate with the trough of field cycles. D, neuroLucida reconstructions of perisomatic and trilaminar cells

vs. 8.74 ± 2.39 ms, $p < 0.01$). Rise τ remained stable (0.81 ± 0.11 and 0.74 ± 0.17 ms). Decay τ changed markedly from spontaneous to active state: from 10.84 ± 2.81 to 5.81 ± 0.96 ms, $p < 0.0007$. Evoked IPSCs peaked at the trough of the field gamma waves. Thus, it lagged AP discharge by $\pi/2$ interval.

Welch's test was done for the spontaneous and induced IPSCs in trilaminar cells. Frequency of inhibitory currents changed from 1.1 ± 1.09 to 33 ± 4.2 Hz ($p < 0.02$), the amplitude did not change significantly (21.2 ± 4.8 vs. 23 ± 0.1 pA) and neither did the half-width (4.4 ± 0.4 vs. 4.7 ± 0.3 ms). Rise tau (0.5 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.04 ms) and decay tau (7.6 ± 0.2 Vs. 7.2 ± 1.1 ms) remained also stable. IPSC is phase locked to the positive wave, while excitatory postsynaptic currents correlate to the trough of the field gamma waves.

Interestingly, AP of trilaminar cells are closely and firmly phase locked to the trough of gamma waves, while EPSCs as well as IPSCs are more loosely locked to the trough and the peak of the field gamma waves, respectively. In perisomatic interneurons APs were loosely phase locked to the peak of the gamma wave in most of cells and EPSCs and IPSCs were in correlation to the peak and the trough, respectively, of the field gamma cycles.

We have shown that trilaminar cells, which make GABAergic synapses on the proximal dendrites of pyramidal cells, exhibit precise and temporally structured spike timing during network oscillations in gamma band. They fire APs over the trough of the extracellularly recorded gamma waves, while nonaccommodating perisomatic interneurons fire at the positive peak. The phase of trilaminar cells action potentials differs by π time intervals from the phase of the perisomatic interneurons, indicating that the somas and the Schaffer-collateral-innervated dendritic domains of PCs receive temporarily different inhibitory postsynaptic currents (IPSCs). AP timing was not fixed in the perisomatic interneurons, so that in the beginning of gamma oscillations APs lagged the positive peaks of field waves and close to the end of the field oscillations they preceded the gamma cycles. Our results indicate that the GABAergic inputs to pyramidal cell dendrites and their co-alignment with glutamatergic input is supported by the precise timing of GABA release from trilaminar cells and slightly lagging and rotating shift of GABA release from perisomatic cells. We also noticed, that gamma frequency inhibitory inputs in nonaccommodating perisomatic interneurons occurred intensively in the beginning of oscillations, while EPSCs increased in amplitude after 4 - 5 seconds from the induction of oscillation. AP discharge, similarly, takes time before develops into the phase-locked firing.

Phase reversal of oscillations from stratum radiatum to stratum pyramidale was so far explained by sink-source pairs in these two layers. Different sources produced by distinct sets of interneurons with different laminar and target selectivity of their axon terminals were not seen so far. Pouille and Scanziani [8] described the shift of recurrent inhibition from soma to dendrites in CA1 pyramidal cells

during the series of stimuli of high frequencies. We show here time differences of perisomatic and proximal dendritic inhibition of principal cells during gamma oscillations and suppose that phase reversal of recorded rhythms from str. radiatum to str. pyramidale could be induced by the different current sources after each π time interval.

Acknowledgments. The author feels grateful towards Mrs. Dugladze, Dr. Gloveli and Prof. Dr. Heinemann for useful comments and critical discussions about the data, Mrs. Eggert, Dr. Behrens, Mr. Gabriel and Mr. Siegmund for excellent technical assistance and help in data analyses. This work was supported by PhD scholarship for EK from Charité foundation.

REFERENCES

1. Bragin A, Jandó G, Nádasdy Z, Hetke J, Wise K., Buzsáki G. Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci.* 1995; 15(1 Pt 1):47-60.
2. Chrobak JJ, Buzsáki G. Gamma oscillations in the entorhinal cortex of the freely behaving rat. *J Neurosci.* 1998; 18(1):388-98.
3. Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2(10):704-16. Review.
4. Fries P, Reynolds JH, Rorie AE., Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 2001; 291(5508):1560-3.
5. Kipiani E. OLM interneurons are transiently recruited into field gamma oscillations evoked by brief kainate pressure ejections onto area CA1 in mice hippocampal slices. *GeoMedNews* 2009; 2(167):63-68.
6. Lisman JE., Idiart MA. Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science* 1995; 267(5203):1512-5.
7. Llinás R, Ribary U, Contreras D, Pedroarena C. The neuronal basis for consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1998; 353(1377):1841-9. Review.
8. Pouille F., Scanziani M. Routing of spike series by dynamic circuits in the hippocampus. *Nature* 2004; 429(6993):717-23.
9. Singer W. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol.* 1993; 55:349-74. Review.
10. Uhlhaas PJ., Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006; 52(1):155-68. Review.
11. Whittington MA, Traub RD., Jefferys JG. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 1995; 373(6515):612-5.

SUMMARY

TIMING OF ACTION POTENTIALS AND INPUT CURRENTS IN PERISOMATIC AND TRILAMINAR INTERNEURONS DURING KAINATE INDUCED GAMMA OSCILLATIONS IN MICE CA1 HIPPOCAMPUS

Kipiani E.

Department of Neurobiology, Johannes Müller Ctr. for Physiology, Charite-University Medicine Berlin, Germany

Nonaccommodating perisomatic basket cells had been suggested to structure gamma oscillations. Here we used simultaneous whole-cell patch clamp recordings within 150 μm of CA1 stratum pyramidale and extracellular population activity measurements in CA1 stratum radiatum of the mice hippocampal slices to show that though nonaccommodating perisomatic interneurons and trilaminar cells convey information through the same frequency of action potentials during the kainate micropressure ejection induced gamma oscillations, inhibitory inputs received by soma and proximal dendrites of pyramidal cells differ with π radian in time. Perisomatic interneurons discharge action potentials (APs) at the positive peak of the field gamma waves, whereas trilaminar cells fire at the trough. Timing of excitatory currents in each type of interneurons coincides corresponding APs discharge time during the active network. Perisomatic interneurons receive gamma-modulated very high frequency EPSCs, while trilaminar cells receive only gamma frequency excitatory inputs. Inhibitory postsynaptic currents lag the action potentials in both cases with $\pi/2$ intervals. Trilaminar cells APs discharge is firmly phase locked to the trough of the field gamma waves, while nonaccommodating perisomatic interneurons spike firing rotates "counter-clockwise" during the oscillations.

Apical dendrite inhibition through trilaminar cells seem to play similarly important role as do nonaccommodating perisomatic cells in the formation of 30-80 Hz oscillations. In this study we showed the possibility of existence of different active events during the gamma oscillations in two strata of CA1 that are produced by the discharge of perisomatic inhibitory interneurons in the stratum pyramidale and trilaminar cells activity in the stratum radiatum after the π time intervals.

Key words: gamma oscillations - perisomatic interneurons - trilaminar interneurons – hippocampus.

РЕЗЮМЕ

ВРЕМЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРЕДАЧА НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ В ПЕРИСОМАТИЧЕСКИХ И ТРЁХСЛОЙНЫХ СТРУКТУРАХ ОБЛАСТИ СА1 ГИППОКАМПА МЫШЕЙ ВО ВРЕМЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ КАИНАТОМ ГАММА-КОЛЕБАНИЯХ

Кипиани Е.Е.

Центр Физиологии им. И. Мюллера; Институт нейрофизиологии, Шарите-Медицинский Университет, Берлин

Исследования ритмической электрической активности мозга свидетельствуют о том, что осцилляции в нейронных сетях различных структур мозга возникают вследствие синхронного изменения медленных мембранных потенциалов нейронов. Специальные тормозные нейроны - корзинчатые клетки являются как бы воротами, которые пропускают или не пропускают импульсы, идущие в кору больших полушарий. Эти клетки вызывают синхронное торможение большого числа связанных с ними нейронов промежуточного мозга, регулируя прохождение через эти нейроны восходящих импульсов, время поступления их в кору больших полушарий и ритм корковой активности. Корзинчатые клетки, вступая в контакт с несколькими десятками пирамид, образуют перисоматическое сплетение. Сигналы интернейронов, которые представляют собой результаты совместной переработки сенсорной информации из нескольких различных источников, приводят к формированию адекватных двигательных команд. Предполагают, что не приспособляющейся перисоматические корзинчатые клетки (nonaccommodating perisomatic basket cells) гиппокампа структурируют гамма осцилляции. В исследовании проводилась одновременная пэтч-кламп регистрация на целой клетке в области 150 μm СА1 пирамидного слоя и в радиальном слое области СА1 гиппокампа мышей на фоне введения каината. Установлено, что не приспособляющейся перисоматические интернейроны и трёхслойных (trilaminar cells) клетки передают информацию с одной и той же частотой потенциалов действия при быстром введении каината под давлением, но тормозные входы, получаемые телом и проксимальными дендритами пирамидных клеток, различаются π радианом во времени. Перисоматические интернейроны генерируют потенциалы действия около позитивного пика гамма волн поля; трёхслойчатые клетки образуют потенциалы действия у негативного пика. Возбуждающий вход в обоих типах интернейронов координируется соответствующим потенциалом действия. Тормозные постсинаптические токи отстают от потенциалов действия в обоих случаях $\pi/2$ интервалом. Залп потенциалов действия в трёхслойных клетках неизменно фаза-замкнут с негативным пиком гамма волн, тогда как в перисоматических клетках во время гамма-колебаний вращение справа налево. Торможение апикальных дендритов с помощью трёхслойных клеток, как видно, играет такую же значимую роль, как не приспособляющейся перисоматические клетки в формировании 30-80 гц колебаний.

ULTRASTRUCTURAL AND MOLECULAR - BIOLOGICAL FEATURES OF INFLAMMATORY - DESTRUCTIVE PROCESSES IN PATHOLOGY OF PARODONTAL COMPLEX IN CHILDREN

Khimshiashvili N., Tsagareli Z., Shishniashvili T., Gogiashvili L.

Tbilisi State Medical University; A.N. Natishvili Institute of Morphology

Epidermis and stratified squamous epithelium in oral cavity and hard palate do not differ in basic tissue architectonics and cytoskeleton composition [3,6,7]. However implementation of immunological methods of study helps to obtain further insight into the structure of the parodontal complex. Gingival and alveolar mucosa are shown composed of two types of epithelial tissue: gingival-keratinized epithelium with frequent deep invaginations and foldings, while different degree of expression of gingival proliferation markers (CK, CK13, 14, 17), similar to those in vaginal epithelium as well as limited number of alveolar mucosa cytokeratines (4 and 13) similar to non-keratinizing epithelial tissues (digestive tract epithelium for instance) [5,8] suggest the lack of normal keratinizing and the presence of relatively smooth epithelial and subjacent connective tissue borderline in alveolar mucos [10].

There is much to be known about the difference in the structure of protein components between gingival epithelium cytoskeleton and alveolar outgrowth, especially under the pathology of their structure and function.

The aim of the study: 1. Study of the ultrastructure of keratinocytes of gingival and alveolar mucosa in children with parodontal pathology as well as in healthy control. The latter is of special import for better understanding of the structural-functional maturation of parodontal complex in common as well as for the study of special structures of parodontal connections with nondifferentiated matrix [2,4,9].

2. Study of the expression of group 10/13 and 14 cytokeratines (CK) in the same material. CK 14 serves as marker of germination layer and degree of the lysis of the periodontal attachment. Earlier we reported on the activity of the matrix metalloproteinase 19 (MMP-19) that is expressed in intact stratified epithelium simultaneously with cytokeratin 14 and may be used for identification of the stratum basale [1].

Material and methods. Total of 19 samples of gingival and alveolar processes mucosa inflamed tissue, as well as 14 healthy control tissue samples of children aged 11-15 were collected under the permission of child supervisor after the surgical extraction of the tooth.

The severity of the clinical picture of chronic parodontitis was assessed by the use of widely accepted parodontal index: mild parodontit– 10 observations; moderate – 9;

gingival tissue without signs of parodont inflammation– 14 observations. In the latter case decision on the tooth extraction was taken for the orthodontic causes.

Material was fixed in neutral formaldehyde 10% solution. Slices were stained by hematoxylin and eosin (H&E). Samples prepared for electron microscopy were fixed in glutaraldehyde 2.5% solution in cacodilate buffer (pH 7,2-7,4) with consequent additional fixation in OsO₄ 1% solution. After material standard processing slices have been contrasted by uranylacetate in 70° alcohol and Reynolds' solution and studied under the electron microscope Tesla BS 500 (with 80 kV hastening voltage).

Mice monoclonar antibodies KS-1A3 and CK 13 1 ("Dako corporation", USA) were used for determination of group 10/13 and 14 cytokeratine (CK) content. Positive and negative control reactions were examined as well.

Results and their discussion. Light-microscopic study of gingival lamina propria slices in the mild cases of the disease revealed perivascular connective tissue swelling in combination with structural component dissociation and blood vessel hyperhemia (Fig.1). Dystrophic alterations of blood vessel walls concomitant to disease progression were shown as well.



Fig.1. Mild stage parodontitis. Edema of gingival lamina propria and perivascular tissue. HE, 160 x

Swelling of endotheliocytes, as well as cells with various functional activity ("Dark"-hyperactive, "Light"- with low activity) were detected in all vessels of the microcirculatory network. Exhaustion of basal membranes, absence of the subendothelial zone were detected in the most of capillaries.

Swelled collagen fibers were found adjacent to basal membrane. Mast cells comprising large number of granules as well as granules located among single epithelial cells were found in the lumen of capillaries, around blood vessels and among epitheliocytes (Fig.2).

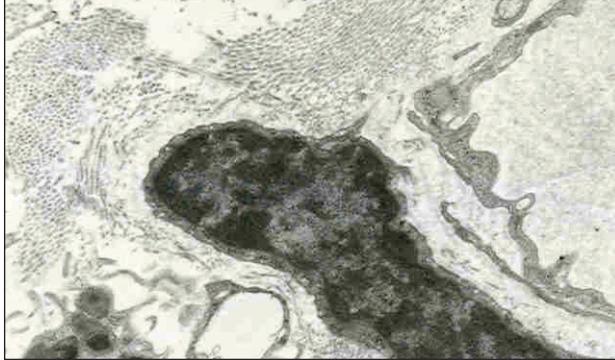


Fig.2. Moderates stage parodontitis. Capillary's basal lamina from alveolar mucosa is thin; the lumen is lined by "dark" and "light" endotheliocytes, mast cell in perivascular space. x 8800

Alteration of so called "light" and "dark" endotheliocytes revealed in the ultrastructural study of the gingival epithelium in moderate severity disease suggests the inflammation induced asynchrony in the participation of endothelial lining in the gingival blood supply. Defects of the endotheliocyte plasmolemma is one from another argument for this supposition.

Analysis of the ultrastructure of keratinocytes and their connective complex revealed well defined cellular disintegration in gingival epithelium in norm. In particular, presence of the large extracellular gaps and space, promoting keratinocyte dissociation as well as large compressing vacuole adjacent to nucleus have been revealed (Fig.3).

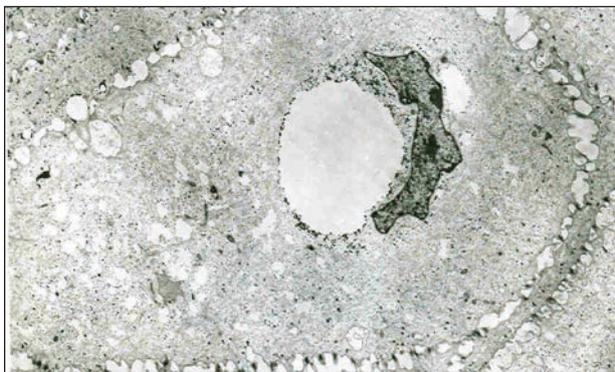


Fig. 3. Gingival mucosa in norm (control group). Distortion of junctional complexes and intercellular bridges; large compressed perinuclear vacuole in keratinocyte from gingival epithelium. x 4400

Strong expression of CK 10/13 in this samples points to the predomination of keratinization and terminal dissociation

in contrast with well defined large nuclei and nucleolus and numerous filament bands in the cytoplasm in alveolar mucosa (Fig. 4).

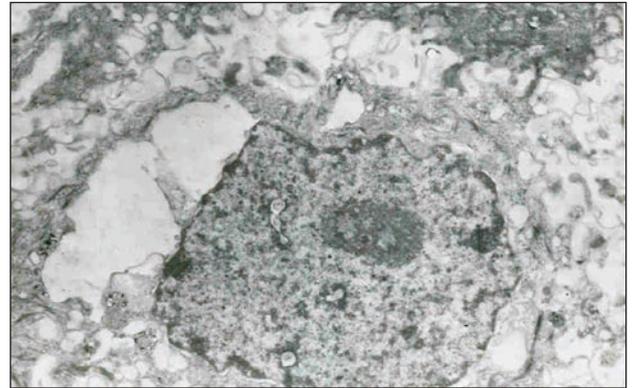


Fig.4. Keratinocyte from alveolar mucose epithelium in norm. Large, prominent nucleoli and nucleus; great abundance of tonofilaments and ribosomes in cytoplasm. x 8800

Such cells in epithelial samples express CK 14 in patients with chronic parodontitis as well as in control group with the absence of signs of inflammation – the data suggesting structural-functional heterotopy of the epithelium in alveolar mucosa in particular and in oral cavity in common (Fig. 5).

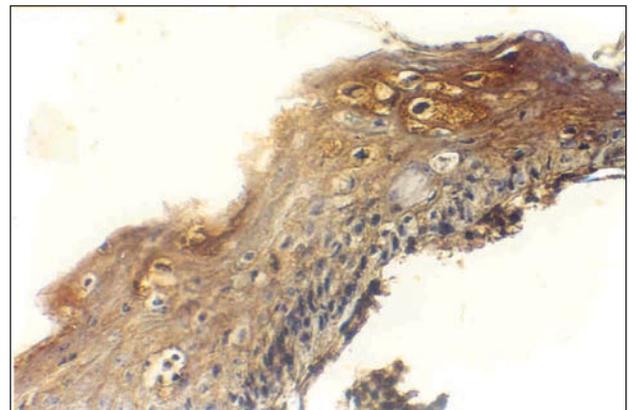


Fig.5. Expression of Cytokeratin 14 in keratinocytes of alveolar epithelial lining on parodontitis. Immunoperoxidase method. x 240

Connective tissue components with numerous plasmatic cells, responsible for local immune reactions as well as amorphous mass of collagen fibers are well defined in the gingival mucosa. Low expression of CK 14 in gingival samples coincided with a degree of severity as well as with a level of gingival germination layers' destruction and periodontal attachment lysis. Earlier we reported on the increase in the level of MMP-19 in the same samples [1]. The data obtained in the experiments of Lin, Tsai et al [9] and Oved-Peled [11] confirm the synchronization of CK 14 and MMP-19 expression results in chronic inflammation of gingival mucosa. According to transmission electron

microscopy, gingival keratinocytes in culture have all signs of terminal differentiation and stratification and at the same time express the presence of CK – 10, 11, 13 in cytoskeletal proteins, therefore displaying the similarity to gingival tissue in vivo as well as to the skin-type epithelium [6].

Detailed study of cytokeratines in the oral cavity epithelium convince that only some clones of animal (sheep, rhesus monkey, ox, pig) cytokeratines are compatible to reactions in human material [3]. This must be taken into account during reaction-testing procedures and data analysis.

Conclusions:

1. Heterogeneity is typical to the oral cavity epithelium:
 - a) Ultrastructural signs of keratinization and dissociation, with typical high activity of the terminal differentiation marker cytokeratin 10/13, predominate in the keratinocytes of gingival mucosa.
 - b) Cells with signs of germination activity predominate in the ultrastructure of mucosa alveolar processes. Such cells express cytokeratin 14, typical to nonkeratinized epithelium.
2. Tissue architectonics as well as protein contents of cytoskeleton (judging by cytokeratine expression) are spared in the parodontal pathology in children, however in contrast to alveolar mucosa, damage to the microcirculatory vessels is more pronounced in gingival mucus.
3. Expression of cytokeratines 10/13 and 14 may indicate the process of lysis and reparation of periodontal ligament.

REFERENCES

1. Gogiashvili L.E., Kipiani G.E., Khimshiashvili N.B., Tsagareli N.B. On the significance of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the gingival pathogenesis in children Georgian Medical News 2008; 7-8: 59-61.
2. Perova M.D., Shubich M.G. Molecular aspects of inflammatory-destructive diseases of parodont. Arch. Pathology 2006; 5: 59-63.
3. Barrett A. An Immunohistological study of cytokeratin 20 in human and mammalian epithelium. Arch. of Oral Biology 2009; 45(10): 879-887.
4. Bimstein E., Masson L. Growth and development considerations in the diagnosis of gingivitis and periodontitis in children. Pediatr. Dent (USA) 1999; 5-6: 186-191
5. Bosch F.X., Oubayouf I.P., Bader B.L., Colin C. et al. – Extensive changes in cytokeratin expression patterns in pathologically gingiva - Virchows Archiv. B. Cell pathology including molecular pathology 1989; 58 (1): 59-63.
6. Delcourt-Huard A., Corlu A., Joffre A., Magloire H., Bonnaure-Mallet M. Reconstituted human gingival epithelium: No submerged in vitro model. In Vitro Cellular Developmental Biology 1997; 33 (1): 30-36.
7. Hugoson A., Koch G., Gothberg C., Helkimo A.N. et al. Oral health of individuals aged 3-80 years in Jon Koping, Sweden during 30 years (1973-2003). I Review of findings on dental care habits and Knowledge of oral health. Swed. Dent J. 2005; 29: 125-38.
8. Kubota T., Itagaki M., Hoshino C., Nagato M., Mjrozimi T. Altered gene expression levels in matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis affected gingival tissue. J. Periodontal. 2008; 79 (1): 166-173.

9. Lin H.J., Tsai C.H., Huang F.M., Chang I.C. The up regulation of type I plasminogen activator inhibitor in human gingival fibroblasts stimulated with cyclosporine. Journal of Periodontal Research 2007; 42 (1): 39-44.

10. Oubayoun J.P., Gosselin F., Forest N. et al. Cytokeratin patterns of human oral ephthelia: differences in cytokeratin synthesis in gingival epithelium and the adjacent alveolar mucosa. Differentiation 2006; 30 (2): 123-129.

11. Oved-Peled E., Lin S. Periodontal – endodontal interactions. Refuat Hapch Vehas hinayim 2005; 22: 43-51.

SUMMARY

ULTRASTRUCTURAL AND MOLECULAR - BIOLOGICAL FEATURES OF INFLAMMATORY - DESTRUCTIVE PROCESSES IN PATHOLOGY OF PARODONTAL COMPLEX IN CHILDREN

Khimshiashvili N., Tsagareli Z., Shishniashvili T., Gogiashvili L.

Tbilisi State Medical University; A.N. Natishvili Institute of Morphology

In children aged 11-15. under mild and moderate stage parodontitis the ultrastructure and Citokeratines 10/13 and 14 expression in epithelial lining of oral mucosa were analyzed: 1. in gingival epithelia 2. in alveolar processes epithelia.

14 cases without sings of inflammation serve as control tissue. Total number of cases – 33. After informed consent had been obtained, simples of histological tissue specimens were collected on surgical extraction of the tooth.

In the control group decision on the tooth extraction was taken for the orthodontic causes.

Our data indicate that:

1. Heterogeneity is typical to the oral cavity epithelium:
 - a) Ultrastructural signs of keratinization and dissociation, with typical high activity of the terminal differentiation marker cytokeratin 10/13, predominate in the keratinocytes of gingival mucosa.
 - b) Cells with signs of germination activity predominate in the ultrastructure of mucosa alveolar processes. Such cells express cytokeratin 14, typical to nonkeratinized epithelium.
2. Tissue architectonics as well as protein contents of cytoskeleton (judging by cytokeratine expression) are spared in the parodontal pathology in children, however in contrast to alveolar mucosa, damage to the microcirculatory vessels is more pronounced in gingival mucosa.
3. Expression of cytokeratines 10/13 and 14 may indicate the process of lysis and reparation of periodontal ligament.

Key words: children parodontitis, oral cavity epithelium, keratinocytes ultrastructure, cytokeratines 10/13, 14.

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА У ДЕТЕЙ

Химшиашвили Н.Б., Цагарели З.Г., Шишниашвили Т.Э., Гогиашвили Л.Е.

У детей 11-15 лет при хроническом пародонтите легкой и средней степени тяжести исследована ультраструктура, а также экспрессия цитокератинов (СК) 10/13 и 14 (иммунокомпетентная реакция) в эпителии слизистой ротовой полости. В частности, изучены эпителии десны и альвеолярных отростков. Материал взят при операции экстракции зуба. Всего изучено 33 образца.

Показано, что:

1. эпителий слизистой ротовой полости характеризу-

ется гетерогенностью:

а) в кератиноцитах слизистой десны преобладают ультраструктурные признаки ороговения и диссоциации клеток, подтверждаемые высокой активностью маркера терминальной дифференциации – цитокератина 10/13

б) в ультраструктуре кератиноцитов из слизистой альвеолярных отростков преобладают клетки с признаками герминативной активности, которые экспрессируют цитокератин 14, характерный для некератинизированных эпителиев.

2. При пародонтальной патологии у детей тканевая архитектура и состав белков цитоскелета (по экспрессии цитокератинов) сохранены, однако интенсивность поражения сосудов микроциркуляции в слизистой десны глубже выражена, чем в таковой альвеолярных отростков.

3. Экспрессия цитокератинов 10/13 и 14 может быть индикатором процессов лизиса и репарации периодонтальной связки.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ПРОЦЕССОВ МОРФОГЕНЕЗА КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ

Китеишвили Д.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека

Имеется небольшое количество трудов [1-10], по вопросу развития микроциркуляторного русла ворсинок тощей кишки в морфогенезе, однако, в них недостаточно исчерпывающе рассмотрен вопрос количественного анализа в возрастном аспекте.

Целью данного исследования явилось изучение возрастных особенностей количественного анализа процессов морфогенеза кишечной ворсинки.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 48-и белых крысах разных возрастных групп (новорожденные, 1-дневные, 7-дневные и 17-дневные).

Для исследования применялись методы сканирующей электронной микроскопии. Использовались метрические параметры всех структурных компонентов ворсинки, поперечные полутонкие и ультратонкие серийные срезы верхушек, а также срезы, взятые из средних зон

верхнего, среднего и нижних отделов ворсинки.

Соответственно, на каждом уровне и в каждой возрастной группе экспериментальных животных проанализированы следующие метрические показатели: размеры продольного и поперечного диаметров стромы ворсинки, число профилей кровеносных и лимфатических микрососудов, их площадь, площадь интерстициального пространства (ИП), площадь, занимаемая липидами в строме ворсинки.

Результаты и их обсуждение. Анализ морфометрических данных выявил, что формообразовательные процессы в кишечной ворсинке протекают циклично. К примеру, такой показатель, как число профилей кровеносных капилляров на срезе на всех сроках наблюдения имеет наименьшее значение на 1-ом уровне (около верхушки ворсинки), а на более глубоких уровнях его значение постепенно возрастает.

Однако, у основания ворсинки его значение либо не меняется по отношению к предыдущему уровню (как у новорожденных без кормления), либо достоверно уменьшается (новорожденные после кормления и 17-дневные крысы), либо продолжает возрастать (7-дневные крысы). Такой показатель, как площадь профилей кровеносных микрососудов на поперечных срезах ворсинки (таблица 1), меняется следующим образом: у новорожденных до кормления наибольшая

площадь в области верхушки несколько снижается в средней части и значительно уменьшается в основании, где площадь оказывается достоверно минимальной. После кормления у новорожденных площадь кровеносных микрососудов в основании достоверно увеличивается в 2,6 раза. Площадь профилей кровеносных микрососудов имеет наибольшее значение в области верхушки у новорожденных, затем этот показатель у 7- и 17-дневных падает.

Таблица 1. Площадь профилей кровеносных микрососудов на поперечных срезах кишечной ворсинки белых крыс (в мкм²)

Ворсинки до кормления	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни
443.607+021.21	364.007+051.33	196.807+027.95	249.507+018
336.807+034.61	399.207+052.06	282.607+047.17	354.007+043
417.407+056.60	320.207+057.88	399.607+0105.84	410.507+018
146.807+028.12	382.607+074.22	478.807+0120.90	318.507+015

Для получения соотношения площади кровеносных микрососудов и площади стромы ворсинки мы рассчитывали процентное соотношение этих показателей (таблица 2). Полученные данные указывают, что наибольший процент площади стромы крыс всех возрастных групп кровеносные микро-

сосуды занимают в области верхушки (особенно у новорожденных до кормления). Отмечается явная тенденция уменьшения этого показателя во всех возрастных группах от верхушки к основанию: у новорожденных в 4 раза, у 7-дневных - в 1,7 раза и у 17-дневных - в 3,5 раза.

Таблица 2. Площадь кровеносных микрососудов в строме кишечной ворсинки белых крыс (в %)

Ворсинки до кормления	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни
71.007+09.00	28.807+03.61	27.607+03.36	46.007+08.50
22.607+01.03	18.007+02.00	21.207+03.68	30.007+02.45
19.407+01.44	11.807+02.22	18.207+03.62	21.507+00.50
17.607+02.36	19.607+04.13	16.207+03.46	12.707+01.11

Площадь лимфатических капилляров на срезе (таблица 3) закономерно возрастает, начиная со второго уровня, у новорожденных животных без кормления и 7-дневных животных имеет постоянное значение со 2-го уровня по 4-ый (у 17-дневных животных), либо резко увеличено на третьем уровне и быстро уменьшается на четвертом. Этот показатель у новорожденных интересен в сравнении с тем же показателем у взрослых животных. Площадь лимфатического капилляра имеет наибольшее значение в области расширенной его части в нижнем отделе ворсинки новорожденного и минимальное – в ее основании. После первого кормления площадь про-

филя лимфатического капилляра в верхнем его отделе уменьшается примерно в 1,5 раза и увеличивается в основании ворсинки в 11 раз, приобретая форму равномерно расширенного по всей высоте объемного микрососуда. У 17-дневных крысят лимфатический капилляр уже выявляется в верхних отделах ворсинки и площадь его профиля на срезах всех уровней ворсинки практически одинакова. У взрослой крысы значения площади профиля лимфатических капилляров по высоте ворсинки статистически достоверно различаются, уменьшаясь в основании лимфатического капилляра по сравнению с его верхним отделом в 5,4 раза.

Таблица 3. Площадь профилей лимфатических капилляров на поперечных срезах кишечной ворсинки белых крыс (в мкм²)

Ворсинки до кормления	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни	Взрослая крыса
-	-	-	-	-
-	-	-	82.007+05.00	367.177+045
295.807+052.43	202.607+043.52	61.607+08.64	74.407+08.05	164.1
26.007+09.12	287.207+093.74	111.007+09.15	84.757+026.90	68.0

Наименьшее значение этого показателя у новорожденных статистически достоверно, затем единичный лимфатический капилляр у 7-дневных крысят как бы отделяется от боковых поверхностей. У 17-дневных крысят с появлением последующих дополнительных лимфатических капилляров расстояние опять уменьшается. У взрослых крыс в связи со значительным уплощением ворсинки и увеличением продольного размера стромы в ее основании расстояние лимфатических капилляров увеличивается. Характерно, что во всех возрастных группах сохраняется постоянство соотношения расстояния лимфатических капилляров до базальной мембраны эпителия от боковых отделов ворсинки по всей высоте микрососуда (или микрососудов – у взрослых крыс). Расстояние лимфатических капилляров от проксимальной и дистальной поверхностей ворсинок практически незначительно изменяется во всех возрастных группах. Показатель площади занятой липидами в строме ворсинки (таблица 4), закономерно возрастает от верхушки к основанию у 7- и 17-дневных крыс и сначала возрастает (до 3-го уровня), а затем понижается (4-й уровень) у

новорожденных после первого кормления. Показатель процентного соотношения занимаемой липидами площади в интерстициальном пространстве меняется следующим образом (таблица 5). У новорожденных после кормления выявлена тенденция к наибольшему содержанию липидов в области верхушки ворсинок: у новорожденных процентное содержание достоверно больше, чем у 7-и дневных крысят в 3-и раза и в 1,6 раза по сравнению 17-дневными. После кормления у новорожденных липиды практически равномерно распределены по всей высоте ворсинки. У 7-и дневных большая часть липидов находится на грани между верхней и средней частями ворсинки, а не в области верхушки, как у новорожденных. У 17-и дневных крысят процентное содержание липидов достоверно одинаково по всей высоте ворсинки, однако меньше, чем у новорожденных. Этот показатель у 7-дневных и 17-дневных достоверно отличается только в средней части ворсинки (у 17-дневных крысят в средней части липидов больше). Таким образом, для раннего постнатального онтогенеза характерно равномерное распределение липидов в ИП по высоте ворсинки.

Таблица 4. Площадь, занимаемая липидами в строме кишечной ворсинки белых крыс (в мкм)

Ворсинки до кормления	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни
-	473.447+0135.56	86.257+018.88	112.507+013.00
-	797.507+0279.56	276.257+058.13	189.067+044.00
-	1038.757+0177.56	203.757+021.13	439.067+056.06
-	462.507+088.44	415.007+0116.81	487.507+021.44

Таблица 5. Содержание липидов в интерстициальном пространстве кишечной ворсинки белых крыс (в %)

Ворсинки до кормления	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни
-	63.757+08.04	20.007+04.03	49.057+08.40
-	47.597+07.61	31.107+05.10	39.967+012.16
-	55.357+06.36	17.007+03.16	37.907+07.76
-	47.247+07.89	21.867+04.81	31.737+03.44

Такой показатель, как площадь ИП кишечной ворсинки (таблица 6), у новорожденных до кормления достоверно возрастает от верхушки к 3-ему уровню ворсинки и уменьшается в основании. Соотношение площадей на разных уровнях ворсинки соответственно выглядит следующим образом - 1: 4,5: 7,2: 2,2. У новорожденных после кормления площадь ИП достоверно увеличивается на каждом уровне ворсинки по сравнению с этим показателем у новорожденных: на верхушке 5,7 раза, в верхней части – в три раза, в средней - 2,3 раза и в основании в 4 раза. Соотношение же площадей по высоте ворсинки представлено следующими цифрами: 1: 2,4: 2,9: 1,6. У 7-и дневных - показатель площади ИП

достоверно снижается на всех уровнях, кроме основания ворсинки. Соотношение площадей по уровням в этом возрасте составляет 1: 2: 3: 4. У 17-дневных крысят, соответственно - 1: 2: 4: 6 за счет расширения средних и нижних отделов ворсинки; однако, абсолютные значения площади ИП несколько снижаются на всех уровнях по сравнению с резко расширенным ИП у новорожденных после 1-го кормления и по сравнению с таковым у 7-дневных крысят. У новорожденных до кормления липидов практически в интерстициальном пространстве не обнаруживается, поэтому S ИП=S св.ИП. У новорожденных после кормления площадь ИП, свободная от липидов, в области верхушки и

верхней части ворсинки достоверно больше, чем у некормленных новорожденных (соответственно в 2 и 1,4 раза). В средней части и в основании ворсинки достоверных отличий между показателями площадей ИП в этих группах животных не обнаружено. У новорожденных после кормления и у 7-дневных крысят достоверно различаются по абсолютной площади только нижние отделы ворсинок. У

17-дневных абсолютные значения площади ИП несколько снижены по сравнению с 7-дневными, что, по всей вероятности, связано с переходом на смешанное вскармливание. Однако, достоверные различия выявлены между площадями ИП нижних отделов у новорожденных и 17-дневных крысят, а между площадями ИП верхних отделов определяются у 7- и 17-дневных крысят.

Таблица 6. Площадь свободного интерстициального пространства кишечной ворсинки белых крыс (в мкм²)

Ворсинки до кормления	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни
113.007+039.34	266.107+054.08	354.457+063.77	167.697+04
513.207+065.33	745.807+077.45	617.40+65.39	325.307+0100
818.997+0171.37	805.857+0266.28	1152.407+0269.07	584.007+03
254.707+0126.28	583.957+0162.32	1351.447+085.54	1093.807+015

Таблица 7. Продольный диаметр стромы на поперечном срезе ворсинки белых крыс (в мкм)

Ворсинки до кормления	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни	Взрослая крыса
33.507+03.00	51.507+03.82	47.007+06.85	33.137+03.57	-
62.007+05.25	69.507+05.65	86.007+013.90	51.877+05.80	224
70.007+03.15	80.507+04.82	119.007+013.95	79.377+08.37	385
47.507+104.25	78.007+04.35	133.570+09.40	102.507+013.80	530

Таблица 8. Поперечный диаметр стромы на срезе кишечной ворсинки белых крыс (в мкм)

Ворсинки до кормления	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни	Взрослая крыса
22.007+02.65	28.007+03.37		21.257+00.70	-
30.257+01.65	38.007+03.72	20.007+03.85	37.507+01.75	40.677
40.007+03.77	40.007+05.17	15.507+02.25	30.007+02.70	39.367
18.007+04.12	32.007+06.85	25.007+02.07	35.007+04.77	36.467

Таким образом, у взрослых крыс продольный диаметр стромы ворсинки (таблица 7) больше, чем этот показатель у новорожденных 1 суток жизни в верхнем отделе ворсинки в 3 раза, в среднем - в 4,8 раза и в основании - в 7 раз. Величина длинной оси среза во всех возрастных группах увеличивается от верхушки к основанию, за исключением новорожденных некормленных крыс, у которых на 4-ом уровне длина продольной оси уменьшается. Поперечный диаметр (таблица 8) линейно возрастает у 7- и 17-дневных крыс и увеличивается к 3-му уровню, а затем снижается у обеих групп новорожденных. Фактором формы для кишечных ворсинок является соотношение между длинным (продольным) диаметром стромы ворсинки и коротким передне-задним (поперечным) диаметром: $E=D 410/D 420$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейбель Э. Р. Морфометрия легких человека. М.: Медицина; 2000.
2. Куприянов В.В. Пути микроциркуляции. Кишинев: Картя Молдовеняске; 1999.
3. Немчинова Ю.А. Возрастные и локальные особенности лимфатического русла тонкой кишки собаки. Арх. анат. 2002; 88 (10): 70-74.
4. Юлдашев А.Ю. Возрастные изменения структур тонкого кишечника. Мед. Журн. Узбекистана 1999; 7: 46-50.
5. Abbas B., Hayes T.L., Wilson D. J., Carr K.E., Internal structure of the intestinal villus; morphological and morphometric observation at different levels of the mouse villus. J. Anat. 2000;- 162; 263-273.
6. Komuro T., Hashimoto J. Three-dimensional structure of the rat intestinal wall (mucosa and submucosa). Arch. Histol. and Cytol. 2000; 3: 10-15.

7. Laurel B. Lesley w. A scanning and transmission electron microscopical study of the morphogenesis of human colonic villi. *Anat. and embriol.* 2002; 185(3): 237-355.
8. Rother P., Walter M., Scheller G., Blume R., Morphometrische Untersuchungen zur histologischen Biomorphose der wand des Dunndarms. *Z., microsok anat. Fozsuh.* 2003; 87 (1): 97-110.

9. Svanic J., Lundgren O. *Gastrointestinal circulation.* Baltimore: Univ. Paark. Press; 2004.
10. Wille K.H. Uder lysosomale Strukturen in Darmepithel des Saugers während seiner pra- und postnatalen Entwicklung. Eine micromorphologisch- funktionelle Synopse. *Anat. Histol. Embryol.* 2001;- 22(3): 272-280.

SUMMARY

THE AGE - DEPENDENT PECULIARITIES OF QUOLITATIVE ANALYSIS OF INTESTINAL VILLI MORPHOGENESIS

Kiteishvili D.

Tbilisi State Medical University The chair of Normal Anatomy of Human

The aim of our investigation was to study morphogenesis of microcirculatory bed of small intestine villi in rats. The research was conducted on 48 (male and female) 1 day, 7 day, and 17 days old white rats by using scanning electron microscope and metrical parameters of the villu components. Measurement of the microvessels profile area in the shear plane on different levels of fiber is changed. Before feeding of the animals it is decreasing and after feeding it is increasing.

We came to the conclusion, that microvessels are in all parts of villi, especially in new born before feeding and in all ages too. And there is a great tendency of lowering this index in all ages from top to basis (In 1 day animals 4 times; in animals 7 day 3 times; and in 17 day old animals 2 times.

Key words: small intestine villi, microcirculatory bed of small intestine villi, intestine villi, morphogenesis.

РЕЗЮМЕ

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ПРОЦЕССОВ МОРФОГЕНЕЗА КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ

Китеишвили Д.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека

Целью данного исследования явилось изучение возрастных особенностей количественного анализа процессов морфогенеза кишечной ворсинки.

Исследования проводились на 48-и белых крысах в разных возрастных группах обоего пола (новорожденные, 1-дневные, 7-дневные и 17-дневные).

В исследовании применялись методы сканирующей электронной микроскопии и метрические параметры всех структурных компонентов ворсинки.

Исследования показали, что площадь профилей кро-

веносных микрососудов в плоскости среза на разных уровнях ворсинки, меняется. У новорожденных до кормления площадь кровеносных микрососудов в области верхушки несколько снижается, а после кормления в основании достоверно увеличивается. Расчет соотношения площадей кровеносных микрососудов и стромы выявил, что кровеносные микрососуды занимают в области верхушки во всех возрастных группах (особенно у новорожденных до кормления). Отмечается явная тенденция уменьшения этого показателя во всех возрастных группах от верхушки к основанию: у новорожденных в 4 раза, у 7-дневных - в 3 раза и у 17-дневных - в 2 раза.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TISSUE DAMAGES FROM ELECTRICAL CONTACT

Grigolia D., Beriashvili R., Kilasonia B.

Department of Forensic Medicine, Tbilisi State Medical University

The diagnosis of electric contact injury following by domestic electrical appliances remains one of the most interesting subjects of Forensic Medicine [1,4,5]; of particular interest is electric contact injury on the body when there is no characteristic electric lesion that creates certain diagnostic difficulties [2,6,8]. There is not very large spectrum of scientific studies of this type of electric injury where authors describe structural and biochemical changes of tissues that do not form the characteristic pattern of injury valuable for forensic diagnosis [1,3-5,7].

The matter is of particular importance as technical domestic electricity apply is widely used method of torture and other cruel, inhuman and degrading treatment or punishment and due to its diagnostic difficulties the forensic medical report could not strongly state a physical evidence of torture. The “electric torture” mostly considers the applying of electricity to the wet skin that reveals minimal or no resistance to electricity and thus forms no characteristic macro-morphological pattern.

The purpose of the study was to reveal the morphological patterns of different tissues mostly vulnerable to electric contact injury following by domestic electrical appliances and to determine the possible diagnostic criteria of this damage.

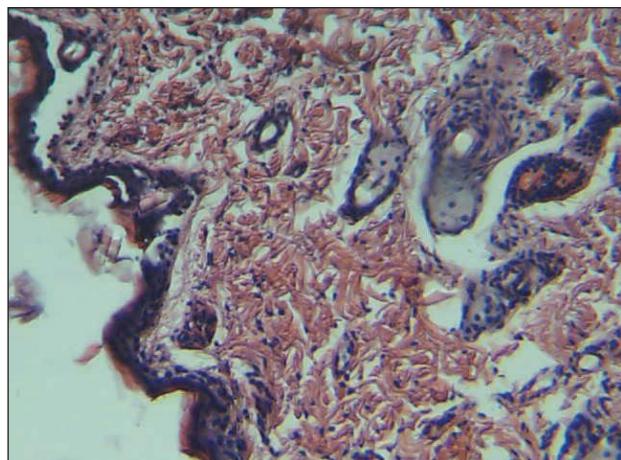
Material and methods. The pilot part of the study was experimental. As the material of study have been used four adult (of 10-11 months, 250-300 gr.) Wistar white rats from vivarium of Tbilisi State Medical University, from common genetic line, with sex randomization. The animals were kept in mild quarantine conditions on 20°C of ambient temperature.

As an experimental model has been chosen the applying of free endings of metallic wire, switched by another end to the technical electricity source (220 v), to the front legs of the animal, previously moistened by water. The electricity course between the front legs formed complete electric loop, passing through the heart of the animal and resulted in death due to cardiac arrest. In all four animals the electricity applies resulted in cardiac arrest within approximately three minutes.

For morphological study the samples have been taken from the skin at the point of electric wire apply and in-

ternal organs: heart, kidneys and suprarenal glands. The material have been put into the buffer: formalin 40% - 100ml; NaH₂PO₄ - 4g; Na₂HPO₄ - 6,5g; AD - up 11; and incubated for 24 hours. Formalin fixed specimens were put for dehydration into the alcohol 70° for 24 hours, then in alcohol 90° - 24h, trice in alcohol 96° for 24 hours each, then on room temperature in solution of alcohol-ether 1:1 for 15 min and twice in Chloroform for 3 min each, then infiltrated with I paraffin on 37°C - 30 min, II and III paraffin on 56°C for 45 min each and then blocked in paraffin on room temperature. The blocks were stored at +4°C. Paraffin blocks were sectioned on a rotation microtome. Sections were put into the thermostat on 56°C for 20 min and then dewaxed. The sections were stained by routine Hematoxylin-Eosin for histological study. Light microscopy has been performed by Spencer microscope (X600 magnification, ocular X15, objective X40, and X1350 magnification, ocular X15, objective X90, oil immersion).

The study revealed in skin (Pic. 1) at the site of electricity apply the wavy structure of epidermal squamous layer is preserved, in some places it is prominently thinned and discontinued; the multi-layer structure of epidermal cells in this region is damaged as well. The papillary and reticular structure of dermis is preserved; the dermal vessels are widened and hyperemic, the picture of stasis is revealed. The spaces around vessels are widened; the connective tissue fibers are swelled and loosened. The structure of hair follicles is preserved, in some places the discontinuity of follicular layer is shown.

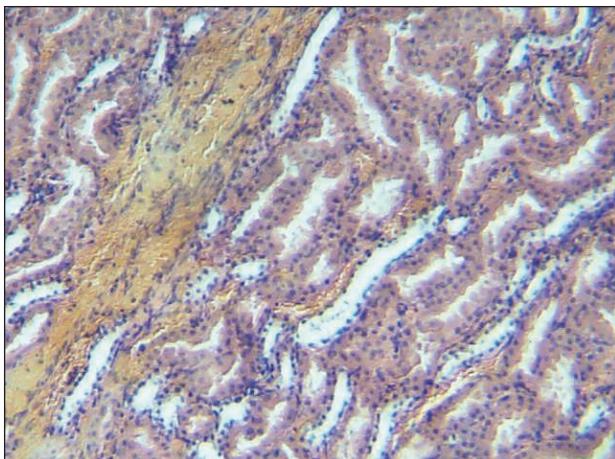


Pic. 1. Skin

Table. The morphological patterns of different tissues affected by electricity

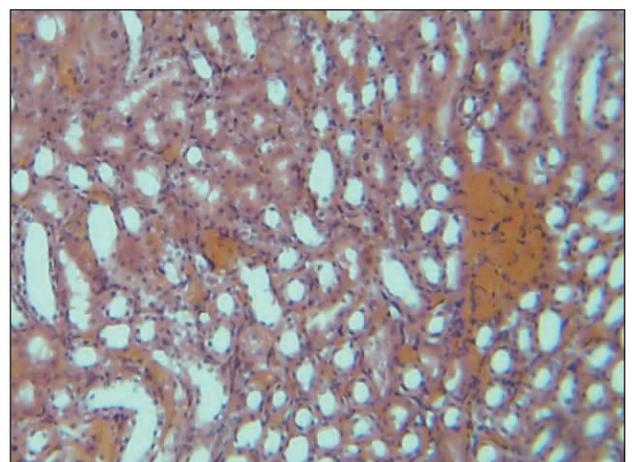
Organ	Tissue pattern
skin	the wavy structure of epidermal squamous layer is preserved, in some places it is prominently thinned and discontinued; the multi-layer structure of epidermal cells is damaged; the papillary and reticular structure of dermis is preserved; the dermal vessels are widened and hyperemic, the picture of stasis is revealed; the spaces around vessels are widened; the connective tissue fibers are swelled and loosened; the structure of hair follicles is preserved, in some places the discontinuity of follicular layer is shown.
kidney	cortical glomerules show intra-capillary erythrocyte diapedeses, the Bowman's capsule is detached from glomerular structure due to presence of edematous fluid; the tubules are widened, with erythrocyte diapedeses it them; in some sites the desquamated epithelial cells with erythrocytes completely fill the tubular lumen; the stoma is edematous, the connective tissue fibers are homogenized; in some cases the prominent parenchimatous and stromal edema, diapedesis of erythrocytes in tubules and glomerules, in intra- and extra-capillary spaces are visible; the edematous changes are more prominent in medullar part of kidney.
suprarenal gland	the capsule is ruptured; the structure of cortical glomerular, fascicular and reticular layers is preserved; the precapillaries and especially capillaries are hyperemic and the picture of stasis is visible; the pericapillar space is enlarged; in some cases there are large regions of fat depletion.
heart	parenchymal and stromal edema of myocardium; dissociation of cardiomyocytes; accumulation of edematous fluid and massive diapedesis of erythrocytes between cardiomyocytes; in same regions there are revealed different local and diffuse fragmentations of cardiomyocytes.

In two animals the kidney (Pic.2) cortical glomerules showed intra-capillary erythrocyte diapedeses, the Bowman's capsule is detached from glomerular structure due to presence of edematous fluid. The tubules are widened, with erythrocyte diapedeses it them; in some sites the desquamated epithelial cells with erythrocytes completely fill the tubular lumen. The stoma is edematous; the connective tissue fibers are homogenized. In other two animals kidney the prominent parenchimatous and stromal edema is visible, as well as diapedesis of erythrocytes in tubules and glomerules, in intra- and extra-capillary spaces; the edematous changes are more prominent in medullar part of the organ.



Pic. 2. Kidney

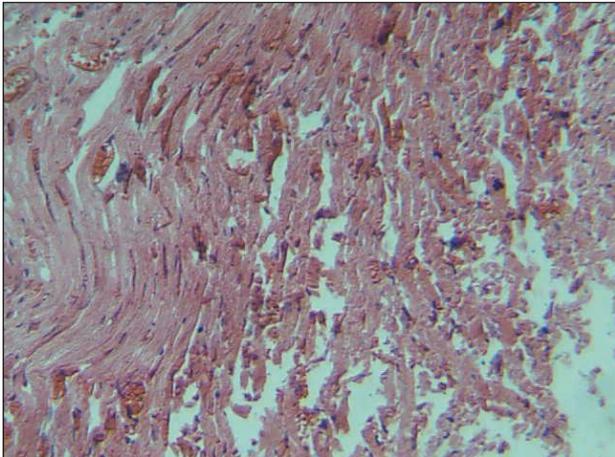
In three animals the capsule of suprarenal glands (Pic.3) is ruptured. The structure of cortical glomerular, fascicular and reticular layers is preserved. The precapillaries and especially capillaries are hyperemic and the picture of stasis is visible, the pericapillar space is somehow enlarged. In one animal the suprarenal cortex shows prominent glomerular, reticular and fascicular layers; the capillary hyperemia and stasis is visible; there are presented pretty large regions of fat depletion.



Pic. 3. Suprarenal glands

The microscopic study of animals' (Pic. 4) hearts in all cases revealed parenchymal and stromal edema of myocardium, dissociation of cardiomyocytes, accumulation of edematous

fluid and massive diapedesis of erythrocytes in between them; in same regions there are revealed different local and diffuse fragmentations of cardiomyocytes.



Pic. 4. Hearts

As shown in table above, the microscopic study of slides taken from tissues damaged by electricity and dyed by routine Hematoxylin-Eosin reveals general structural changes that does not represent characteristic morphological pattern sufficient for diagnosis of electric injury. But there must be emphasized that even just general microscopic examination of material reveals the damages of cells prevalent along the electricity pathway to the tissue where the elongation and inter-orientation of cells' nuclei are noted. This phenomenon needs to be studied more deeply in detail as well by routine Hematoxylin-Eosin as other classical and modern morphological methods. The electricity damage of kidney and adrenal glands reflects the morphological pattern of stress that allows complex evaluation of damage but could have only orientating value for the estimation of cause of injury.

Due to results obtained from pilot part of the study there is considered in regard to determine the possible diagnostic criteria for electrical injury of tissues the experimental morphological study must continue on skin and myocardial material using routine Hematoxylin-Eosin as well as other classical and modern morphological methods of study.

REFERENCES

1. DiMaio V.J., DiMaio D. Forensic Pathology. Ch 16: Electrocution. 2nd ed., 2001: 16; 114-123.
2. Lindström R., Bylund P.O., Eriksson A. Accidental deaths caused by electricity in Sweden, 1975-2000. J Forensic Sci. 2006; 51(6):1383-8.
3. Kumar V., Abbas A., Fausto N., Mitchell R. Robbins Basic Pathology. 8th edition, 2007: 179-184, 1124-1131
4. Saukko P., Knight B. Knight's Forensic Pathology, Ch. 12: Electrical Fatalities. 2004: 319-331.
5. Shepherd R. Simpson's Forensic Medicine. Ch: Electrical Injury. 12th ed., London, 2003: 111-114.
6. Taylor A.J., McGwin G., Brissie R., Rue L.W., Davis G. Death During Theft From Electric Utilities. Case Report. American Jour-

- nal of Forensic Medicine & Pathology. 2003; 24(2):173-176.
7. Thali M.J., Yen K., Dirnhofer R., Potter K. MR Microscopy in Forensic Medicine: Analysis of Electric Injury Patterns in Human Skin. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2002; 10: 94-97.
8. Wankhede A., Sariya D. An electrocution by metal kite line. Forensic Science International 2003; 163 (1-2): 141-143.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TISSUE DAMAGES FROM ELECTRICAL CONTACT

Grigolia D., Beriashvili R., Kilasonia B.

Department of Forensic Medicine, Tbilisi State Medical University

The purpose of the study was to reveal the morphological pattern of different tissues mostly vulnerable to electric contact injury from domestic electrical appliances and to determine the possible diagnostic criteria of this damage. The matter is of particular importance as domestic electrical appliances are widely used in torture and other cruel, inhuman and degrading treatment or punishment. The pilot part of the study was experimental and as the material of study have been used adult Wistar white rats. The microscopic study of slides taken from tissues damaged by electricity and dyed by routine Hematoxylin-Eosin reveals general structural changes that does not represent characteristic morphological pattern sufficient for forensic diagnosis of electric injury. The electricity damage of kidney and adrenal glands reflects the morphological pattern of stress that allows complex evaluation of damage but could have only orientating value for the estimation of cause of injury.

Due to results obtained from pilot part of the study there is considered in regard to determine the possible diagnostic criteria for electrical injury of tissues the experimental morphological study must continue on skin and myocardial material using routine Hematoxylin-Eosin as well as other classical and modern morphological methods of study.

Key words: electric injury; electric torture; tissue damage, electric contact injury, damaged tissue morphology.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТКАНЕЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ТОКОМ

Григолия Д.Г., Бериашвили Р.В., Киласония Б.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент судебной медицины

Целью исследования явилось изучение морфологической картины тканей, наиболее чувствительных к

электрическому току и поврежденных техническим электричеством для определения возможных диагностических критериев этого повреждения с перспективой их применения при судебно-медицинской диагностике методов «электропыток». Пилотная часть исследования носила экспериментальный характер.

Микроскопическое изучение препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выявило общие структурные изменения, которые не создают характерной морфологической картины, пригодной для диагностики

электрического повреждения. Несмотря на это, повреждение клеток выявляется по направлению электрического тока, что требует проведения более глубокого исследования с использованием различных классических и современных морфологических методов. Поскольку изменения тканей почек и надпочечников при электрическом повреждении несущественно отличаются от морфологической картины стресса, целесообразно продолжить экспериментальное исследование на материале кожи и миокарда с использованием дополнительных классических и современных морфологических методов.

THE POSITIVE EFFECTS OF MIDAZOLAM ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF WHITE RAT BRAIN CELLS IN CONDITIONS OF HALOTHANE ANESTHESIA

Vadachkoria¹ Z., Dzidziguri¹ L., Bakuradze² E, Dzidziguri² D.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Children and Adult Surgical Stomatology;

²Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Biology

Halothane, as inhalation agent is widely used among infants. However, after halothane anesthesia in infants with hypoxia and immune-suppression with congenital palatine and upper lip cleft using standard premedication (Atropine, Dimedrol) the postoperative complications (excitation, bronchitis, delayed wound healing and others) are evident [1-3]. Based on the mentioned above for the elimination of postoperative complications the carrying out of preoperative premedication using sedative agents with anti-hypoxic properties is advisable (for example, Midazolam). The low doses of Midazolam reduce excitation; induce sedative effect which is important factor of premedication.

Besides, it is well known that the agents of benzodiazepine group modulate GABA-receptor function and ion channels inhibited by neurotransmitters which are activated by GABA [7, 9, 10]. Data about neuro-protective ability of halothane also exists. On the models of ischemia the influence of anesthesia on hippocampal cell death is demonstrated [8] and the inhibition of post-synaptic transmission caused by glutamate receptors [11]. It may be suggested that the increasing of sedative effect, reducing post-operative complications may be caused by GABA neuro-transmission secretion.

Based on the mentioned above, for the elimination of post-operative complications it is advisable to use sedative agents with anti-hypoxic effects during premedication.

Earlier we have demonstrated that the agents of benzodiazepine group stimulate the functional activity of white rat lung tissue cells [6].

The aim of the present investigation is to study the brain cells functional activity in white rats in conditions of halothane narcosis using premedication with Midazolam.

Materials and methods. 80 adult white rats (130-150 g) were used. Animals were divided into three groups. The first was control one, the second – pseudo-operated animals with halothane anesthesia and the third – pseudo-operated animals with Midazolam premedication in conditions of Halothane anesthesia. The animals were decapitated using ether anesthesia. The nuclear isolation from brain tissue was performed using Chauveau method [4]. The fractional cleanness was controlled using light microscopy. The DNA quantity in isolated nuclei was estimated according Sadovsky and Stern [12]. The quantity of free nucleotides was determined by spectral-photometry (E_{268} and $E_{282.5}$).

The intensity of RNA synthesis in system of isolated nuclei was estimated based on ¹⁴C-UTP inclusion in the non-soluble acid fraction. For this purpose material (brain tissue) was collected after 1 and 24 hours after operation. The radioactivity was registered by biomedical counter SL-40.

For hippocampal histoarchitectonical estimation the tissue pieces were embedded into paraffin, the slices of 5-7 μm thickness were preferred and stained with hematoxylin and eosin. The slices were studied with light microscopy ("LOMO"). The glutamate decarboxylase activity (GAD65/67) was estimated by immunohistochemistry. All data was processed using methods of variation statistics. The results were appreciated using Student criteria within the limits of 95-99% reliability.

Results and their discussions. We have estimated that halothane anesthesia induces the transcription inhibition in rat brain cells. After an hour of operation in brain cells isolated nuclei the intensity of RNA synthesis was reduced on 40% compared with control group (fig. 1). Similarly, the intensity of transcription in rat lung tissue is decreased [5]. However, in comparison with lung tissue, the transcription inhibition in brain cells is expressed strongly after 24 hours of operation (second group of animals). Particularly, as demonstrated on figure 1 the inclusion intensity of labeled precursor ^{14}C -UTP inclusion in the non-soluble acid fraction is reduced for 40 % compared with control data (fig. 1).

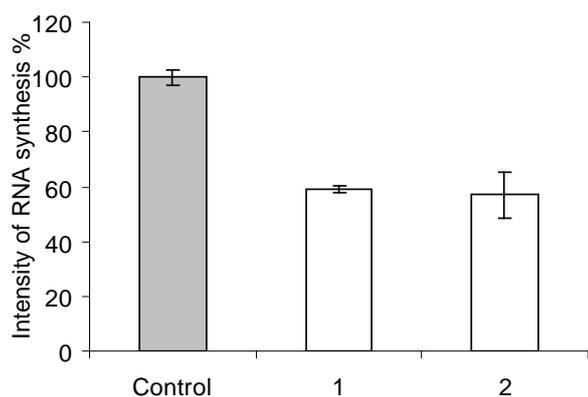
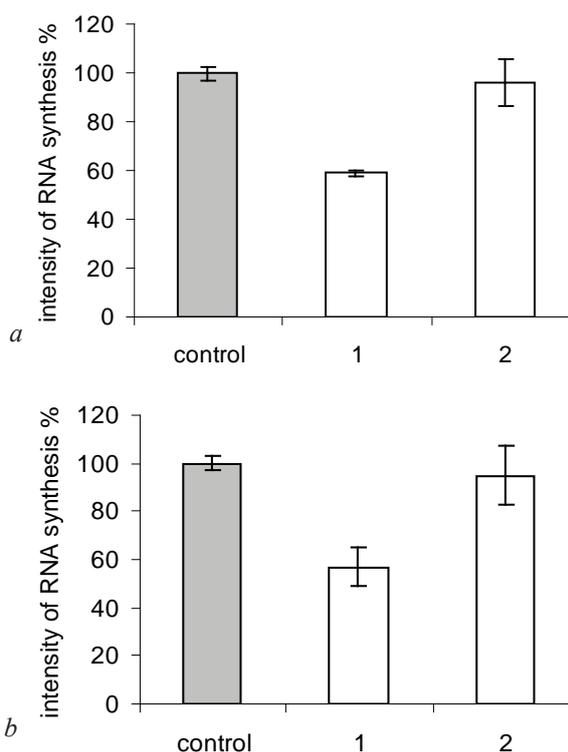


Fig. 1. The changing of RNA synthetic activity in white rat brain cells during halothane anesthesia (1 and 24 hour after operation)

Control group – intact animals; 1- 1 hour after halothane anesthesia and pseudo-operation; 2 - 24 hours after halothane anesthesia and pseudo-operation

During experiment performed earlier is revealed that premedication using agents of benzodiazepine group (Midazolam, Diazepam) not only eliminate the inhibitory effect of halothane, but also displays the stimulatory activity on transcription in lung tissue cells [6]. It is significant to note that during midazolam premedication the inhibitory effect of halothane on RNA synthesis is not revealed. In particular, the transcriptional activity in the brain cells of third group animals remained like control figures on all periods of investigation (1, 24 and 168 hours, fig. 2).



control group – intact animals; 1 - halothane and pseudo-operation; 2 - midazolam (0.5 hour before operation), halothane and pseudo-operation; a - 1 and b - 24 hour after operation accordingly

Fig. 2. The changing of RNA synthetic activity in white rat brain cells during midazolam anesthesia

The positive effect of midazolam premedication may be due to strengthening of neuronal secretion of inhibitory neurotransmitter (GABA). It must be remembered that agents of benzodiazepine group modulate GABA-activated ion channels and GABA-receptor function [1-3]. Based on mentioned above for estimation of secretion of mentioned neurotransmitter in brain cells the paraffin slices of dentate fascia and pyramidal neuronal layers of CA1 and CA3 fields of hippocampus stained with hematoxylin and eosin and anti-GAD65/67 were used.

The analysis of the data received revealed that using halothane anesthesia the quantity of GAD65/67 positive pyramidal cells changed differently in CA1 and CA3 hippocampal fields. After 1 hour of pseudo-operation the amount of GAD65/67 positive pyramidal cells are greatly increased in CA1 hippocampal fields. At the same time the quantity of the same cells in the CA3 hippocampal fields are decreased (fig.3). The changes in the dentate fraction did not take place.

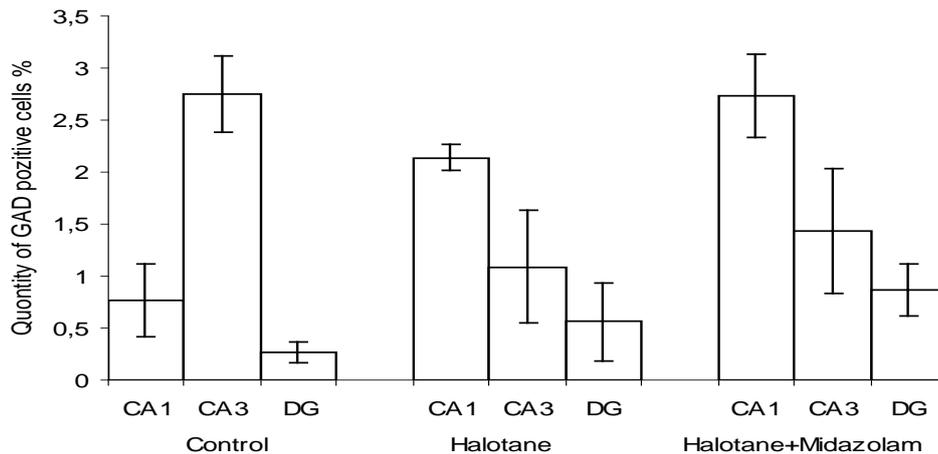


Fig. 3. The changing of GAD65/67 positive hippocampal cells using midazolam premedication (1 hour after pseudo-operation)

On fig. 4 (a, b, c) the rat hippocampal CA1 histoarchitecture is demonstrated (a – control group, b – halothane, c – halothane + midazolam). It is demonstrated that the same changes of quantity of GAD65/67 positive pyramidal cells in CA1 and CA3 hippocampal fields occur in the model of experimental epilepsy using kainic acid [5]. It may be due

to halothane effects as general anesthetic agent of neuroprotective action which occurs in restriction of exciting neurotransmitter (glutamate) releasing both presynaptic and postsynaptic. It in part becomes apparent in strengthening of inhibitory effects of inhibitory neurotransmitters demonstrated on CA1 hippocampal field example [13].

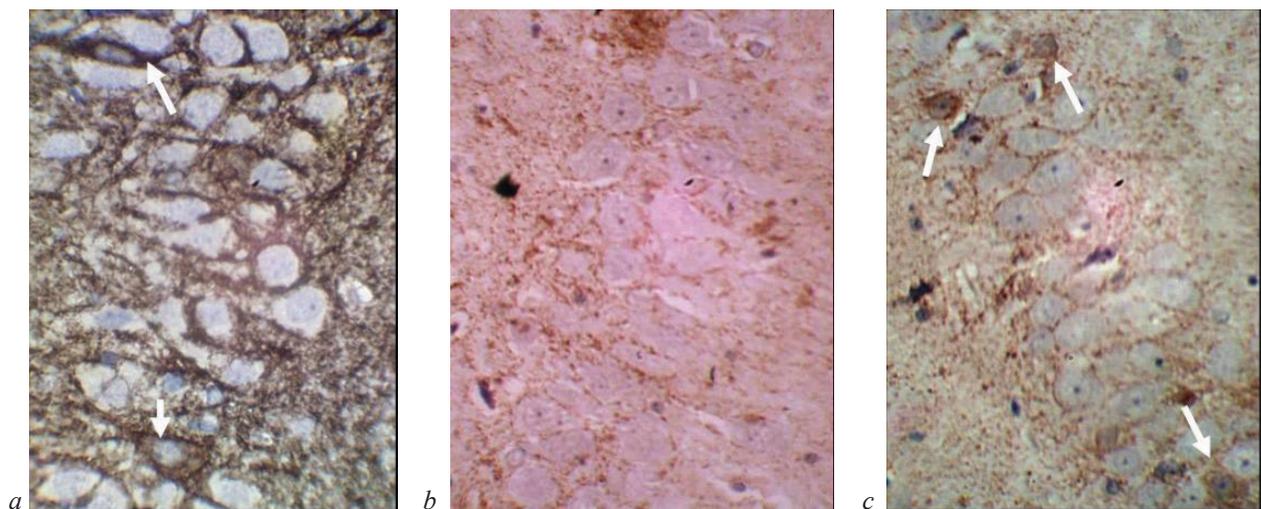


Figure 4. The hippocampal histoarchitectonics: CA1 (a-control, b-halothane, c-halothane+midazolam) (magnification 40x5; immunohistochemistry with GAD65/67)

Our results received after halothane anesthesia demonstrate that exactly in CA1 hippocampal field the amount of GAD65/67 positive cells are increased. This described effect is more evident in conditions of increased sedation. Especially after midazolam premedication the amount of GAD65/67 positive cells is for certain increased only in CA1 hippocampal field. Besides, in specialized literature is published the data describing reversal inhibition of post-synaptic transmission induced by halothane and mediated by glutamate receptors in CA1 field is dose dependent [11]. All the mentioned above may be concluded that the reversal inhibition of post-synaptic transmission may explain the increase of GAD65/67 positive cells in CA1 hippocampal field.

REFERENCES

1. Блохина С.И., Козлова В.П. Вопросы организации оториноларингологической помощи детям с челюстно-лицевой патологией в условиях специализированного центра. Очерки медико-социальной реабилитации семей имеющих детей с проблемами здоровья. Часть 2. Екатеринбург: 1995; 35-45.
2. Вадачкoria З.О. Основные аспекты медицинской реабилитации детей с врожденной расщелиной неба. Автореф. дисс... д-ра мед. наук 1996; 396.
3. Гоцко Е.В., Мигущенко Н.И. Некоторые вопросы функционарных нарушений дыхательного аппарата у детей с врожденными расщелинами неба. Тезисы докладов респ. съезда стоматологов Укр. ССР. Киев: 1970; 325-326.
4. Chauveau J., Moule Y., Rouiller C. Isolation of pure and

- unaltered liver nuclei: Morphology and biochemical composition. *Exp. Cell Res.* 1956; 11: 317-321.
5. Dzidziguri D., E. Bakuradze, Dzidziguri L., Vadachkoria Z. The study of halothane influence on morphofunctional activity of Rat brain cells during the premedication with midazolam Abstracts of international conference of morphologists in memory of G. Tumanishvili, May 1. Tbilisi: 2009; 71-73.
6. Dzidziguri L.V., Giorgobiani M.SH., Vadachkoria Z.O., Kapanadze G.O., Mkhitarian D.I., Dzidziguri D.V. Influence of some benzodiazepines on the transcriptional activity of lung cells of the experimental animals *Proc. Geo. Acad. Sci. ser. B.* 2003; 1 (1-2): P55-58.
7. Frank T, Thieme V, Radow L. Effects of clonidine compared to midazolam on the perioperative course. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000, 35:428-34.
8. Freund TF, Buzaski G, Leon A, Somogyi P. Hippocampal cell death following ischemia: effects of brain temperature and anesthesia. *Exp. Neurol* 1990; 108:251-60.
9. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Hofstadter MB. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology* 1999; 90(3):758-65.
10. Keidan I, Fine GF, Kagawa T, Schneck FX, Motoyama EK. A comparative study among the face mask, laryngeal mask airway and endotracheal tube. *Anesth Analg* 2000;91:1381-8.
11. Kirson E.D., Yaari Y., Perouansky M. Presynaptic and postsynaptic actions of halothane at glutamatergic synapses in the mouse hippocampus. *British Journal of Pharmacology* 1998; 124:1607-1614.
12. Sadovsky P., Stern J. electron microscopic and biochemical characteristics of nuclei and nucleoli isolated from rat liver. *Cell Biol.* 1968; 37: 147-164.
13. Walker M.C., Perry H., Scaravilli TF., Patsalos P.N., Shorvon S.D., Jefferys G.R. halothane as a neuroprotectant during constant stimulation of the perforate path. *Epilepsia* 1999; 40(3):359-364.

SUMMARY

THE POSITIVE EFFECTS OF MIDAZOLAM ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF WHITE RAT BRAIN CELLS IN CONDITIONS OF HALOTHANE ANESTHESIA

Vadachkoria¹ Z., Dzidziguri¹ L., Bakuradze² E., Dzidziguri² D.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Children and Adult Surgical Stomatology; ²Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Biology

For the elimination of postoperative complications, which are evident in infants with congenital palatine and upper lip cleft after halothane anesthesia during standard premedication (Atropine, Dimedrol) the usage of agents of benzodiazepine group with anti-hypoxic effects is advised. The latter may modulate the blocked ion channels by neuromediators, which are activated by GABA and GABA receptor function. The neuro-protective ability of halothane is demonstrated. To reveal the mechanisms of positive effects using benzodiazepine group for premedication we have investigated the effects of midazolam of brain cell

functional activity of experimental animals (white rats) in conditions of halothane anesthesia.

For the estimation of white rat brain cells functional activity the nuclear transcriptional activity was studied (based on the intensity of [¹⁴C]-UTF inclusion), also the glutamic acid decarboxylase activity (GAD65/67) using immunohistochemistry.

It is estimated that halothane inhibits the transcription in rat brain cells. During midazolam premedication the halothane inhibitory effect on RNA synthesis is not revealed. After an hour of pseudo-operation halothane also induces proved decrease of quantity of GAD65/67 positive cells in CA3 hippocampal field. At the same time the quantity of similar cells are increased in CA1 field. The increase of GAD65/67 positive cells in CA1 is more evident during midazolam premedication.

Based on the data received we can conclude that the positive effect of midazolam results in increase of GAD65/67 positive cells in CA1 hippocampal field.

Key words: nuclear transcriptional activity, halothane anesthesia, sedative premedication, midazolam, hippocampus, rat.

РЕЗЮМЕ

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИДАЗОЛАМА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ГАЛОТАНОВОГО НАРКОЗА

Вадачкория¹ З.О., Дзидзигური¹ Л. В., Бакурадзе² Е.Д., Дзидзигური² Д.В.

¹Тბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, ²თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი იმ. ივ. ჯავახიშვილის, ბიოლოგიის დეპარტამენტი

Для устранения постоперационных осложнений, наблюдаемых у детей грудного возраста при врожденном пороке расщелины верхней губы и неба после галотанового наркоза, целесообразно при стандартной премедикации (атропин, димедрол) применять также препараты группы бензодиазепина с антигипоксическими свойствами. Данные препараты способны модулировать заблокированные нейромедиатором ионные каналы, активируемые ГАМК-ой, ГАМК рецепторную функцию. Имеются данные о том, что галотан также обладает нейропротективным свойством. С целью определения механизмов положительных эффектов при применении в премедикации препаратов группы

бензодиазепина, нами исследовано действие мидазолама на функциональную активность клеток головного мозга экспериментальных животных (белые крысы) в условиях галотанового наркоза.

Для оценки функциональной активности клеток головного мозга белых крыс определяли транскрипционную активность ядер (по интенсивности включения [¹⁴C] – УТФ), а также активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD65/67) иммуногистохимическим методом.

Установлено, что галотан ингибирует процесс транскрипции в клетках головного мозга крыс. При пре-

медикации мидазоламом ингибирующее воздействие галотана на синтез РНК не наблюдается. Через 1 час после ложной операции галотан также вызывает достоверное понижение количества GAD65/67 положительных клеток в поле СА3 гиппокампа. Одновременно повышается количество аналогичных клеток в поле СА1. Увеличение количества GAD65/67 положительных клеток в поле СА1 еще более выражено при премедикации мидазоламом.

Из полученных результатов следует, что положительный эффект мидазолама проявляется в повышении количества GAD65/67 позитивных клеток в поле СА1 гиппокампа.

ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ, ФАРМАКОКИНЕТИКИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРОПОФОЛА (ОБЗОР)

Адеишвили-Андгуладзе¹ Л.В., Махарадзе¹ Р.В., Курцикидзе¹ М.Ш., Абуладзе² Н.Б., Габуния² К.У.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической и токсикологической химии; ²Государственный университет им. А. Церетели, департамент фармации и стоматологии, Кутаиси

В данном обзоре предпринята попытка обобщить опыт применения хроматографических методов для изучения фармакокинетики и метаболизма общего анестетика пропофола (П).

Пропофол (сомнопол, диприван) 2,6-диизопропилфенол – новый препарат для кратковременного внутривенного наркоза. П применяют для вводного и основного наркоза путем однократного введения в дозах 2,0-2,5 мг/кг или постоянной инфузии со скоростью 4-12 мг/кг в час. Препарат обладает высокой липофильностью, что способствует его быстрому проникновению в ткани и поступлению наркоза в течение 30-40 сек. С другой стороны, П быстро (без кумуляции) выводится из организма, что позволяет проводить его длительное инфузионное введение [1,2].

Диприван выпускается в виде водно-масляной эмульсии с нейтральным рН. Он содержит активное вещество П в концентрации 10 мг/мл, а также воду, NaOH, очищенные яичные фосфатиды и соевое масло.

Стабильность П в растворах для внутривенного введения и в других лекарственных формах изучена в работах [6-8, 36]. В работе [36] определяли стабильность

раствора пропофола в 5% водном растворе глюкозы методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и высокоэффективной тонкослойной хроматографии. В растворах, хранившихся в емкостях из поливинилхлорида (ПВХ) наблюдали быстрое уменьшение концентрации П (на 53% в течение 24ч). При этом появление на хроматограммах пиков, которые могли бы соответствовать продуктам окисления, не отмечено. В работах [6,7] также наблюдали потери П (до 7,7%) при использовании катетеров из ПВХ для внутривенных вливаний. Bailey L.C. et al. [6] рекомендуют применять стеклянные бутылки в качестве контейнеров при длительном внутривенном введении растворов П. Bhattmehta V. et al. [8] метод ВЭЖХ использовали для изучения стабильности П в растворах аминокислот для парентерального питания.

Фармакокинетика. Метаболиты П не обладают фармакологической активностью [2]. Адекватному обезболиванию соответствует уровень концентрации П в крови в пределах от 1,3 до 7,0 мкг/мл [13,19].

Yu H.Y., Liao J.K. [43] предложили метод определения П в плазме крови методом газовой хроматографии (ГХ) с пламенно-ионизационным детектированием: 200 мкл

плазмы крови однократно экстрагировали хлороформом, содержащим пентадекан (500 нг/мл) в качестве внутреннего стандарта, процент экстракции составил 96%. Разделение проводили на кварцевой капиллярной колонке SGE BP-1 (25 м x 0,33 мм, толщина пленки неподвижной фазы составляла 0,5 мкм). Сигнал детектора был линейен в диапазоне 10-10000 нг/мл, предел определения составлял 10 нг/мл.

Fan S.Z. et al. [17] сравнили результаты определения в плазме и цельной крови методами ВЭЖХ и ГХ. Пробы крови отбирали у больных после однократного струйного введения или длительной инфузии раствора препарата. Показано наличие хорошей корреляции между результатами двух методов анализа, однако имели место существенные различия концентрации П в цельной крови и плазме, что может быть вызвано перераспределением препарата между форменными элементами крови уже после отбора пробы. Для получения более надежных результатов при анализе плазмы крови авторы рекомендуют подвергать отобранные пробы крови немедленному центрифугированию.

Методы ВЭЖХ с ультрафиолетовым (УФ) [3, 10, 35, 42], флуоресцентным [33] и электрохимическим детектированием [27] применяли для определения П в тканях и биологических жидкостях организма. Для выделения П использовали жидкостную или твердофазную экстракцию на предколонке [4, 31]. Результаты сравнения различных вариантов пробоподготовки для анализа методом ВЭЖХ приведены в работе Dawidowicz A.L., Fijalkowska A. [15].

Применение варианта определения П в виде индофенольных производных методом ВЭЖХ-УФ позволило достичь предела обнаружения 0,25 мкг/мл, однако методика не позволяла определять метаболиты П [3].

Методом ВЭЖХ с детектированием по флуоресценции удалось достигнуть чувствительности определения П в цельной крови порядка 2 нг/мл [33]. Степень извлечения П и внутреннего стандарта (тимол) при экстракции их циклогексаном из проб крови с известными концентрациями определяемых веществ (0-0,16 мкг/мл) и 0-8,0 мкг/мл) составляла 97,9 и 90,0%, соответственно. Линейность градуировочного графика сохранялась в интервале концентраций определяемого вещества 0,002-10,0 мкг/мл. Для предотвращения окисления определяемых веществ в экстракты, содержащие П, добавляли раствор тетраметиламмония хлорида, что позволяло хранить экстракты, разбавленные подвижной фазой, в течение 18-и часов. Замораживание и хранения проб крови при -20°C приводило к потерям П. По мнению авторов, лучше хранить пробы при $+4^{\circ}\text{C}$, при этом в течение 12-и недель потерь определяемых веществ в пробах не наблюдали.

Adam H.K. et al. [3] также контролировали устойчивость П в пробах крови при хранении при -20°C . Однако потеря П в течение 7-и дней не наблюдали.

Pullen R.H. et al. [31] применили метод прямого ввода плазмы крови для определения П методом ВЭЖХ. Разделение осуществляли на колонке с обращенной фазой (трипептид глицин-феналанин-фенилаланин), нанесенной на внутреннюю поверхность пор носителя. Липофильные низкомолекулярные вещества проникали в поры и удерживались обращенной фазой, в то время как высокомолекулярные гидрофильные пептиды не взаимодействовали с гидрофобной поверхностью и элюировались без удерживания. Даже после проведения 120-и анализов не наблюдали значительно повышения давления в системе и возрастания уровня фона. Однако, необходимо было каждый день проводить «обратную» промывку колонок для удаления сорбированных компонентов; воспроизводимость времени удерживания П [6, 17] характеризовалась величиной среднего квадратного отклонения 0,9%, однако разница во времени удерживания между сериями анализов, проведенных в разные дни, достигала 2-х мин. Линейность градуировочного графика сохранялась в диапазоне концентраций 1-10 мкг/мл при величине среднего квадратичного отклонения 7,7%. Чувствительность метода составляла 1 мкг/мл при отношении сигнал – шум 3:1.

Altmayer P. et al. [4] полностью описали автоматизированную ВЭЖХ-систему для определения П. Метод основан на проведении предколоночной экстракции в закрытой системе, которая позволяет вводить биологический образец в хроматографическую систему непосредственно без проведения пробоподготовки. Для сыворотки крови предел обнаружения П составлял 5 нг/мл, погрешность при измерении в разные дни – 2%. Метод обладает высокой экспрессностью, длительность анализа составляет 6 мин.

При однократном внутривенном введении фармакокинетика П у человека и различных видов лабораторных животных хорошо описывается трехчастевой моделью с быстрой фазой распределения из крови в ткани ($t_{1/2} = 1,8-4,0$ мин) с последующей быстрой фазой элиминации, характеризующейся временем полувыведения 34-60 мин, в заключительной фазе элиминации клиренс препарата снижается вследствие медленного выведения П из тканей, недостаточно омываемых кровью [23]. Результаты мониторинга П методом ВЭЖХ в сыворотке крови при длительной инфузии описаны в работах [9, 32]. В этом случае фармакокинетика П хорошо описывается трехчастевой, реже двухчастевой моделями. После окончания инфузии время полувыведения П и другие его фармакокинетические параметры не отличались от результатов, полученных для случая

однократного введения препарата. Dawidowicz A.L., Fijalkowska A. [15] показали, что фармакокинетические параметры П у пациентов, которые перенесли трансплантацию печени, спустя 48 ч после операции соответствуют таковым в контрольной группе больных (без нарушения функции печени).

В работах [35,37,40] проводили изучение распределения П в тканях мозга, цельной крови и плазме крови крыс. Показано, что при внутривенной инфузии со скоростью 60 мг/кг в час концентрация П в головном мозге крыс повышалась в течение первых 30-и мин инфузии, а в течение последующих 15-и мин. (у некоторых животных – 30-и мин.) наблюдали снижение концентрации препарата. На основании данных электроэнцефалографии и результатов анализа методом ВЭЖХ было показано, что необходимый уровень анестезии может быть достигнут у взрослых самцов крыс спустя 15 мин после начала инфузии П, а минимальная эффективная однократная доза препарата составляет 10 мг/кг. Этому соответствовало содержание П в артериальной крови $1,70 \pm 0,13$ мкг/мл. При инфузионном введении максимальная концентрация препарата в тканях цельного головного мозга, цельной крови и плазме крови не превышала 39,4; 13,6 и 5,1 мкг/кг, соответственно. Shyq M.H. et al. [35] также отмечают, что высокие значения отношений концентраций П в тканях мозга и крови (2,9) и в тканях мозга и в плазме (7,8) свидетельствуют о его высокой липофильности, что обуславливает высокую степень связывания препарата с белками (97-98%), легкость прохождения гемато-энцефалического барьера и быстрое выведение из тканей в кровеносное русло.

Фармакокинетические характеристики П у крыс, свиней и собак изучены в работах [11,20, 28-30]. Концентрацию П в крови определяли методом ВЭЖХ с флуоресцентным и УФ-детектированием. У всех исследованных видов лабораторных животных фармакокинетика П адекватно описывалась открытой двух – или трехчастевой моделью с быстрой распределительной фазой и более медленной фазой выведения. При этом клиренс П составлял 30-80 мл/кг в мин.

В работах [20,28-30] исследовали влияние различных лекарственных препаратов на фармакокинетiku П у собак. Показано, что галотан и закись азота не влияют на фармакокинетiku П, в то время как антибиотик хлорамфеникол (левомецетин), ингибитор цитохрома Р-450, существенно снижает клиренс П, увеличивая время восстановления после наркоза [28]. Опыт применения дипривана при ингаляционной анестезии инертным газом ксеноном описан в работе [24].

У крыс, собак и кроликов при внутривенном введении ^{14}C -П в дозе 7-10 мг/кг однократно или инфузионно со скоростью 0,47 мг/кг выделение препарата

с мочой составляет 60-95% от введенной дозы и с фекалиями – от 13 до 31% у крыс и собак и менее 2% у кроликов [38]. Это позволило предположить экскрецию конъюгатов П с желчью в желудочно-кишечный тракт, где происходит высвобождение П под действием β -глюкуронидазы (вырабатываемой бактериями *E. coli*). У детей с непроходимостью (атрезией) желчных протоков клиренс и объем распределения П существенно не отличался от таковых у детей контрольной группы без указанной патологии [34]. Результаты сравнения фармакокинетики П у детей и взрослых представлены в работе [22].

При проведении гипотермии концентрация П в крови, в среднем, была на 28% больше при 34°C , чем при 37°C , что коррелировало с уменьшением скорости печеночного кровотока [25].

Фармакокинетику П (при его инфузионном введении) изучали у 11-и пациентов китайского происхождения, получавших фентанил-изофлурановую анестезию при проведении искусственного кровообращения в процессе операции шунтирования коронарной артерии [26]. Наркоз проводили с применением обычных компонентов комбинированной анестезии: морфина, бензодиазепинов. Инфузия П (4 мг/кг/ч) была начата одновременно с началом искусственного кровообращения и прекращена одновременно с его прекращением. Концентрацию П в цельной крови определяли методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектором во время инфузии и после ее окончания. Результаты определения у 5-и пациентов хорошо описывались двухчастевой моделью, в то время как у 7-и пациентов фармакокинетическая зависимость лучше описывалась трехчастевой моделью. Фармакокинетические параметры были следующими: среднее время начальной распределительной фазы $2,22 \pm 1,04$ мин, $t_{1/2}$ средней распределительной фазы $42,9 \pm 16,4$ мин, $t_{1/2}$ фазы элиминации 370 ± 138 мин.

М. Hyyrynen et al. [21] применили метод ВЭЖХ для контроля содержания П (при его инфузионном введении) в плазме хирургических пациентов при проведении искусственного кровообращения. При заборе проб до и спустя 10 мин после начала искусственного кровообращения отмечали снижение концентрации препарата с $2,8 \pm 0,7$ до $1,5 \pm 0,5$ мкг/мл, что связывали с процессом гемодилюции.

Методы ГЖХ и ВЭЖХ использовали при судебно-медицинских исследованиях смертельных отравлений П. Drummer O.H. [16] описал случай самоубийства путем приема П 29-летней женщиной. Постморальное содержание определяли методом ВЭЖХ. В постморальной крови и печени содержание П составило 0,22 мг/л и 1,4 мг/кг соответственно.

Chao T.C. et al. [12] концентрацию П в крови и тканях 37-летнего мужчины китайского происхождения, подготавливаемого в приеме (внутривенно) летальной дозы - 1600 мг (в 12-15 раз превышающей дозу этого препарата, требуемую для наркоза), определяли методом парофазной ГХ. Постмортальное содержание препарата в крови, печени, почках и тканях головного мозга было 2,5 мкг/мл; 22, 3,6 и 11,3 мкг/г, соответственно.

Метаболизм. Методы хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) [14,18] и ВЭЖХ [5,38] широко применялись при исследовании процессов биотрансформации П. Установлено, что основной путь биотрансформации препарата заключается в окислительном гидроксилировании ферментами печени с последующим образованием конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами, что резко увеличивает его растворимость в водных средах и приводит к полной детоксикации препарата.

Описаны методики ГХ-МС анализа для определения П и его метаболитов в плазме крови здоровых испытуемых [39]. Показана хорошая корреляция результатов, полученных методами ГХ-МС и ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием [39].

Veroli P. et al. [41] изучали внепеченочный метаболизм П у людей при внепеченочной фазе пересадки печени. Для сравнения исследовали группу больных, которым проводили операции, не связанные с пересадкой печени. Пациентам вводили однократную дозу П 0,5 мг/кг спустя 5 мин. после начала внепеченочной фазы операции (у больных исследуемой группы) и спустя 60 мин. после проведения вводной анестезии (у пациентов контрольной группы). Пробы артериальной крови забирали спустя 5-60 мин. после введения препарата, пробы мочи - через каждые 15 мин. Концентрацию П в цельной крови и моче определяли методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием. Глюкуронид П определяли в моче после инкубирования проб с β-глюкуронидазой.

В моче больных исследуемой и контрольной групп П в свободном состоянии не обнаружен, не выявлено также существенных различий в скорости экскреции у пациентов двух групп. Наличие глюкуронидов П в моче в то время, когда печень была исключена из циркуляции, указывает на наличие внепеченочного метаболизма П.

G. Audibert et al. [5] изучали *in vitro* и *in vivo* влияние воспалительного процесса и гипоксии на изменение активности цитохрома Р-450, фармакокинетику, легочный и печеночный метаболизм П у кроликов. Показано, что воспалительные процессы уменьшают скорость метаболизма препарата в печени и легких, что приводит к увеличению продолжительности его действия; гипоксия уменьшает печеночный метаболизм П, однако

не влияет на легочный метаболизм в условиях *in vitro*; при этом оба органа генерируют неидентифицированные полярные метаболиты.

При изучении межвидовых различий в метаболизме П у крыс, собак и кроликов с использованием метода ВЭЖХ, после внутривенного введения субнаркотической дозы ¹⁴С-пропофола 88% изотопа выводилось из организма с мочой в виде метаболитов [38]. Наряду с образованием конъюгатов П и его метаболитов (в гидрохиноновой форме) у крыс и кроликов имеет место процесс гидроксилирования изопропиловой группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. ვიდალი. ცნობარი "სამედიცინო პრეპარატები საქართველოში". ფარმაცევტიკა. თბილისი: 2007/08წწ; II; 687-689.
2. Мизиков В.М. Диприван. Приложение к журналу Вестник интенсивной терапии М.: Наука; 2005: 1-5.
3. Adam H.K., Douglas E.J., Plummer G.F., Cosgrove M.V. Definition of and Timol (standard) as a kind of indofenole compound in blood plasma and urine with HPLC in human blood. J. Chromatogr. 2001; 223, 232-237.
4. Altmayer P., Buch U., Buch H.P., Larsen R. Using of totally automated HPLC systems for definition of in serum. J. Chromatogr. Biomed. Appl. 2003; 612 (2): 326-330.
5. Audibert G., Saunier C.G., Dusouich P. Investigation in vitro and in vivo of influence of inflammatory process and hypoxian on pharmacokinetic of pulmonary and hepatic metabolism in rabbits. Drug Metab. Dispos. 2003; 21 (1): 7-12.
6. Bailey L.C., Tang K.T., Rogozinski B.A. Study of propophol 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.
7. 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.
8. 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)6 192-196.
9. Beyer R., Seyde W.C. Investigation of influence of different medical preparations on pharmacokinetics of pigs by HPLC with fluorescent detectors. Anesthetist 2002; 41(6): 335-341.
10. Chan K. Definition of in tissues of the body with HPLC with UV-detection. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 2000; 12(2): 135-139.
11. Cockshott I.D., Douglas E.J., Plummer G.F., Simons P.J. Definition of concentration in blood of rats and pigs by the method of HPLC with fluorescent detection for investigation of its pharmacokinetic characteristics. Xenobiotika 2002; 22(3): 369-375.
12. Chao T.C., Lo D.S., Chui P.S., Koh T.H. Definition of

- concentration blood and tissues of males by the method of paraphase GCH. *Forensic sci int.* 2004; 66(1): 1-7.
13. 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.
14. Debruyne D., Tartiere J., Albessard F., Samba D., Deshayes J.P., Moulin M. Investigation of influence of different medical preparations on pharmacokinetics of pigs by HPLC with fluorescent detectors. *Clin. Drug. Investigation.* 2007; 9(1): 16-23.
15. Dawidowicz A.L., Fijalkowska A. Results of comparison of different variants test-preparations for analysis by the method HPLC. *J. Chromatogr. Sci.* 2008; 33(7): 377-382.
16. Drummer O.H. Using of HPLC and GLC method to conduct lethal – poisoning cases in forensic medicine studies. *Forensic Sci.* 2002; 37(4): 1186-1189.
17. Fan S.Z., Yu H.V., Chen Y.L., Liu C.C. Comparison of the results defining in plasma and total blood by methods of HPLC and GCH. *Anesth and Analg.* 2006; 81(1): 175-178.
18. 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.
19. 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.
20. Hall L.W., Lagerweij E., Nolan A.M., Sear J.W. Investigation of influence of NO on pharmacokinetic of in dogs. *Amer. J. Vet. Res.* 2006; 55(1): 121-125.
21. Hynynen M., Hammaren E., Rosenberg P.H. Using of HPLC method to control of content in plasma of surgical patients during artificial blood circulation. *Canadian Journal of Anesthesia.* 2008; 41(7): 583-588.
22. Jones R.D.M., Chan K., Andrew L. et al. Results of comparison of pharmacokinetic in children and adults by the method of HPLC. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology.* 2002; 14(1): 41-47.
23. Kay B., Rolly G. Investigation of pharmacokinetics in human bodies and different kinds of lab. animals at single intravenous injection by the method of HPLC. *Acta Anaest, Belg.* 2001; 28: 303-316.
24. Luttrupp H., Thomasson R., Dahm S. et al. Experiment of using deprivan at inhaling anesthesia by inert air ksenon by the method of HPLC. *Acta Anesthesiol. Scand.* 2006; 38(2): 121.
25. Leslie K., Sessler D.L., Bjorksten A.R., Moayeri A. Definition of concentration in blood at hypothermia conducted by the method of HPLC. *Anest. Analg.* 2008; 80(5): 1001-1014.
26. Lee H.S., Khoo Y.M., Chua B.C. et al. Using of HPLC method with fluorescent detection for investigation of pharmacokinetic at its infusion injection at shunting of coronary artery. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006; 17(4): 336-341.
27. Mazzi M.S. Definition of in biological liquids of the body by HPLC with electrochemical method. *Chromatog.* 1999; 528: 573.
28. Mandsager R.E., Clarke C.R., Shawley R.V., Hague C.M. Using of HPLC by the method for investigation of influence chloramphenicol (levomycetin) on pharmacokinetic of in dogs. *Amer. J. Veterinart Res.* 2005; 56(1): 95-99.
29. Nolan A.M., Reid J., Br. Investigation of influence on pharmacokinetic of propophol in dogs. *J. Anasth.* 2003; 70(5): 546-551.
30. Nolan A.M., Reid J., Grant S. Investigation of influence of galotan on pharmacokinetic of in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2009; 16 (3): 335-342.
31. Pullen R.H., Curtis M.A., Kennedy C.M. Investigation of total blood and content by the method of HPLC with UV-detection. *J. Chromatogr. Biomed. Appl.* 2002; 434 (1): 271-277.
32. Pavan I., Buglione E., Massiccio M. et al. Results of monitoring by the method of HPLC in blood serum at prolonged infusion. *J. Chromatogr. Sci.* 2007; 30(5): 164-166.
33. Plummer G.F. Using of HPLC method with fluorescent detection for definition of blood. *J. Chromatogr. Biomed. Appl.* 2007; 421(1): 171-176.
34. Raof A.A., Vanobbergh L.J., Verbeeck R.K. Comparison of pharmacokinetic parameters of in children with atresion of bilious streams, in children without indicated pathology by using of HPLC method. *Br. J. Anasth.* 2005; 74(1): 46-49.
35. 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.
36. Shyr M.H., Yang C.H., Kuo T.B.J. et al. Investigation of regulation in brain tissues, total blood and blood plasma of rats by the method of HPLC. *Neurosci. Lett* 2003; 153(2): 161-164.
37. Shyr M.H., Tsai T.H. et al. Investigation of in brain tissues, blood and plasma of rats by HPLC with UV-detection. *Neuroscience Lett.* 2008; 184(3): 212-215.
38. Simons P.J., Cockshott L.D., Douglas E.J. et al. Investigation of difference between species in metabolism in rats, dogs and rabbits by using of HPLC method after intravenous injection. *Xenobiotica* 2001; 21(10): 1243-1256.
39. Stetson P.L., Domino E.E., Sneyd J.R. Methods GCH-MC analysis for investigation of and its metabolites in blood plasma of healthy people. *J. Chromatogr, Biomed. Appl.* 2003; 620(2): 260-267.
40. Tan P.P.C., Shyr M.H., Yang C.H. et al. Investigation of regulation in brain tissues, total blood and blood plasma of rats by the method of HPLC. *Neuroscience Letters.* 2008; 160(2): 205-208.
41. Veroli P., Okelly B., Bertrand B. et al. Investigation of non-hepatic metabolism of in total blood and urine in people at non-hepatic phase of liver transplantation by the method of HPLC with fluorescent detection. *Br. J. Anasth.* 2002; 68(2): 183-186.
42. Vree T.B., Baars A.M., Degrood P.M. Definition of and

its metabolites in blood plasma and urine with HPLC. J. Chromatogr. Biomed. Appl. 2007; 417: 458-464.

43. Yu H.Y., Liao J.K. Method of definition of propophol of blood plasma by GCH with ionising detectors. J. Chromatogr. Biomed. Appl. 2004; 615(1): 77-81.

44. Zoran D.L., Riedesel D.H., Dyer D.C. Definition of concentration in blood of rats and pigs by the method of HPLC with UV-detection for investigation of its pharmacokinetic characteristics. Am. J. Vet. Res. 2008; 54(5): 755-760.

SUMMARY

USING OF CHROMATOGRAPHICAL METHODS TO STUDY STABILITY, PHARMACOKINETICS AND METABOLISM OF PROPOPHOL (REVIEW)

Adeishvili-Andguladze¹ L., Makharadze¹ R., Kurtsikidze² M., Abuladze² N., Gabunia² K.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry;

²A. Tsereteli State University, Department of Pharmacy and Stomatology, Kutaisi

Propophol (somnopol, diprivan) 2,6-diisopropylphenol is a preparation of short-term, intravenous narcosis used for local and general anaesthesia through single injection or permanent infusion with the speed of 4-12 mg/kg in an hour.

In this study we tried to summarize the experience of using of chromatographical methods (gas chromatography-GCH, high performance liquid chromatography (HPLC), thin layer chromatography (TLCH) and combination of

mass-spectrometry with GCH (GCH-MC) and HPLC (HPL-MC) to study stability, pharmacokinetics and metabolism of propophol.

A labour-intensive and important work have been carried out to obtain information about propophol.

Key words: propophol, somnopol, diprivan, pharmacokinetics, metabolism, chromatographic analysis.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ, ФАРМАКОКИНЕТИКИ И МЕТАБОЛИЗМА ПРОПОФОЛА (ОБЗОР)

Адеишвили-Андгуладзе¹ Л.В., Махарадзе¹ Р.В., Курцикидзе¹ М.Ш., Абуладзе² Н.Б., Габуня² К.У.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической

и токсикологической химии; ²Государственный университет им. А. Церетели,

департамент фармации и стоматологии, Кутаиси

Пропофол (сомнопол, диприван) 2,6-диизопропилфенол – препарат для кратковременного, внутривенного наркоза, который применяют для вводного и основного наркоза путем однократного введения или постоянной инфузии со скоростью 4-12 мг/кг в час.

В обзоре обобщен опыт применения хромотографических методов (газовая хромотография, высокоэф-

фективная жидкостная хромотография, тонкослойная хромотография и сочетания масс-спектрометрии с ГХ, ВЭЖХ) для изучения стабильности, фармакокинетики и метаболизма пропофола.

В работе проанализирована и обобщена ретроспективная и текущая научная информация о действии и практической ценности общего анестетика пропофола.

DOUBLE-STEP PROCEDURE SCREENING FOR MODELING REACTIVE (EXOGENOUS) DEPRESSION IN RATS

Barbakadze M., Chkhetiani M., Nebieridze N., Mariamidze M., Koreli A.

Department of Neurophysiology, I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia

The depressive disorders represent the most prevalent debilitating mental conditions, which afflict about 10% of the world population. Overwhelming variety of the antidepressant drugs [4] currently used in clinical practice is not surprising. Moreover, search for novel substances with the “antidepressant-like effects” in the last decade seems acquiring an ever increasing impetus. Such effects are found in a wide variety of substances and even in non-chemical manipulations [2,8,9,13,16].

Long before implementation of any pharmacological substance, it requires comprehensive screening and assessment. This implies testing of a substance in relevant animal models. In this respect, depression is no exception and the animal models of this disorder should be strictly evaluated and statistically verified.

When a pharmacological research requires a model of animal depression, it should be born in mind that genetically normal rats produce less than 25% of endogenously depressive individuals, while over 75% of the animals are “normal”, i.e. non-depressive. Thus, transformation of the latter into depressive ones must be considered as valuable tool for producing depressive animals for the further evaluation of the putative antidepressant substances. The two methods are widely used to this end – method of unavoidable electrical noxious stimulation, which results in the so-call learned helplessness or despair [1,3,14], and elicitation of the depressive-like behavior by means of bilateral ablation of the olfactory bulbs [15]. The former method inflicts excessive pain and should be ascribed to extremely stressful and cruel ones. Besides, a threshold of effective electrical stimulation often differs significantly from animal to animal and standard conditions for a stress elicitation are hardly attainable. The latter method seriously disrupts the pathways supplying the forebrain with both relevant environmental information and proper flow of the neurotransmitters. In addition, animals with impaired olfaction significantly decrease food consumption and lose body weight.

Considering the above-mentioned, we endeavored to elaborate and propose here a new combined method for modeling one of the several types of depression – an exogenous or reactive depression. This type of depression implies a mood disorder elicited by some kind of prolonged (chronic) external stressogenic impact. The mild immobilization stress has been implemented in order to induce

an exogenous depression-like behavioral disorder in the laboratory rats [19].

Animals. The adult, outbred male Wistar rats, weighing 250-300 grams, served as experimental subjects. Thirty apparently healthy animals were randomly picked from the local vivarium stock. Following the preliminary selection (see Results, Step 1), total of 20 non-depressive (“normal”) animals were investigated in the further experiments. These animals were divided into the four groups (n=10, in each group). All animals were maintained at the standard environmental conditions – 18-20°C ambience temperature, 12/12 light/dark cycle, free access to standard laboratory chow and water, unless otherwise specified.

Apparatus and Procedures. Induction of Immobilization Stress. A procedure of immobilization stress was performed in a five-compartment Perplex restraining box. Each compartment was 10 cm wide, 8 cm high and 14 cm deep. A sliding door closed each compartment from above. The walls of the compartments had one cm openings drilled at even distances. An average animal could turn around in the compartment, perceive an odor and sounds of neighbors, breath freely, and keep itself relatively dry and clean. Otherwise, any struggle for freedom was entirely fruitless. No food or water was supplied in the box.

In order to induce an immobilization stress the animals were confined in the restraining box for 23 hours daily, five days in succession. Between 12:00 and 1:00 pm of each day the animals were transferred into standard cage for one hour, where food and water were supplied *ad lib*. Following this procedure the animals were returned to the restraining box till the next day.

Forced Swimming Test. A well known paradigm of the Forced Swimming Test [5, 6, 11] has been somewhat improved and ramified. The Forced Swimming Test (FST) apparatus in our studies consisted of a rectangular plastic tank with dimensions of 20 cm wide, 33 cm high, and 25 cm long. The tank was filled with clear water, of 18°C-20°C, till the level of 23 cm from the bottom (approximately 10 liters). At the surface of the water level, the tank was furnished with freely rotating drum, with a diameter of 17 cm, resembling the ordinary exercise wheel with an exemption that an animal could climb and rotate the wheel from the *outside*, but not from the *inside*. The wheel axis was shifted to one side of the tank in such a way that animal, when immersed into water, could not change its position against the wheel.

Each revolution of the FST apparatus wheel switched on an electric counter (Fig. 2) and, therefore, swimming activity was reflected in a number of the wheel rotations per standard time span given - 10 min. This apparatus allows obtaining strict numerical data, without vague notions of swimming efforts, swimming time, passive floating time, and wall climbing time.

Statistics. The animals subjected to immobilization stress (Experiment 1, see below) were tested in the FST apparatus and the rotation numbers obtained were compared to those obtained in the animals, which were not stressed at all. Comparison of the results of these tests was made using the Student's *t*-test. The $P < 0.05$ value was accepted as significant [17]. No other statistical method was considered in this particular study.

Ethical Considerations. The rules of animal care and usage, as well as of final euthanasia, have been observed in a strict adherence to the Regulations and Standards of Care and Maintenance of the Laboratory Animals, adopted by the European Union, Georgian Legislature, and the Committee of Animal Care and Usage at Beritashvili Institute of Physiology. Requirements of the Regulations by the National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA (NIH Publication No 88-2959) were met as well.

The experiments conducted were divided into the three distinct Steps.

The Step 1 implied separation of inbornly depressive animals (conditionally - endogenous depression), which were therefore returned to the colony, usable for other experiments but discarded from the present study. Thus the Step 1 essentially was a means for selection of the non-depressive animals only.

Total of 30 rats were tested in the FST apparatus (see Materials and Methods).

Each naïve animal was tested for 10 min and number of the exercise wheel revolutions was recorded and compared within the batch. The data obtained in this Step showed that 21 rats turned the wheel not less than 120 times per 10 min. These animals were assigned to "normals" (non-depressive), while the rest of the animals ($n=9$) preferred passive vertical floating in the water rather than trying to escape discomforts of cool water. Their activity expressed in the wheel revolutions did not exceed 50 per 10 min. These subjects were considered genetically inclined to depression and were returned hence to a colony, which was not used in the study. One rat, which reached just the 120 revolutions per 10 min sharp, was also discarded from the "normal" batch and returned to the vivarium stock. Thus, total of the 20 remaining normal rats, activity of which was >120 rev/10 min, were subjected to the further experimental steps.

In the Step 2, previously selected non-depressive animals (Groups I and II, five animals in each) were subjected to immobilization in the restraining box, as described in the Materials and Methods section. The Groups III and IV of the non-depressive animals (five animals per group) were left in their standard home cages, five animals per cage. These animals were kept in the otherwise standard conditions but were provided with food and water in the same manner and at the same time as those stressed in the restraining box – once a day, for one hour only.

The Step 3 essentially did not differ from the Step 1. In other words, every animal from the Step 2 was examined with the FST apparatus, as was the case in the Step 1 experiment and the depression trend has been evaluated accordingly. All 20 rats comprising Groups I, II, III and IV in the Step 3 were tested similarly.

The Step 3 experiments have shown that out of 10 animals of the Groups I and II subjected to the five-day immobilization, in the second FST eight animals manifested behavior characteristic of depressive subjects, i.e. they paused more frequently in the tank and total number of the wheel revolutions did not exceed 68. Remaining two animals of Group II had attenuated rate of wheel rotating, although depression-like effect of the immobilization stress was negligible – one rat turned the wheel 113 times and the other – 88 times.

The animals of the Groups III and IV were as vigorous and energetic as in the Step 1 experiments. The numerical data obtained in the Step 3 experiments are summarized in the Table below.

In order to assess retention degree of acquired (reactive) depression, additional control experiments were carried out - the same animals of Groups I and II were examined in the FST apparatus two weeks later. This time period the animals were kept in normal living condition and were provided with food and water *ad libitum*. No significant alterations were found in these animals – depressed earlier subjects remained such and there was no significant difference between their activities immediately after immobilization stress sessions and two weeks later. Those animals, which were used as controls (Groups III and IV) also, retained their normal activity and no habituation to the apparatus was observed.

The combination of experimental steps 2 and 3 clearly showed that immobilization-induced stress results in the depression-like behavior in rats, which were assigned to the non-depressive ones following preliminary selection testing in the Step 1. Furthermore this behavior was retained within the two-week period thereafter. This allows considering that the above step-by-step manipulations in the randomly chosen outbred rats might

provide with a sufficiently stable and numerous population of animals for further experimental administrations of the substances with supposed antidepressant-like activity. In other words, the proposed and described

combined test-paradigm could be used as affordable, simple, and reliable screening means for testing antidepressant properties of various pharmacological and non-pharmacological influences.

Table. Impact of immobilization stress on motor activity of rats in the Forced Swimming Test apparatus; Groups I and II animals were subjected to the stress procedure, Groups III and IV served as freely moving unstressed controls

Experimental animals (Immobilized)				Control animals			
Group/# of rat	FST before immo- bilization	FST after immo- bilization	P*	Group/# of rat	First FST	Second FST	P*
I-1	144	57	<0.01	III-1	203	199	<0.5
I-2	125	32		III-2	194	201	
I-3	200	63		III-3	128	125	
I-4	175	72		III-4	174	167	
I-5	163	53		III-4	126	130	
II-1	126	43	<0.05	IV-1	201	198	<0.5
II-2	122	70		IV-2	176	166	
II-3	153	74		IV-3	125	128	
II-4	199	113		IV-4	178	171	
II-5	134	88		IV-5	199	189	

* - difference between the pre- and postimmobilization activity in the FST apparatus (experimental animals) and between the control animals tested with an interval of six days

A low cost of the equipment implemented in above-described testing paradigm is obvious. Both the forced swim test apparatus and the restrain box set could be made in any conventionally equipped workshop, and are made of cheap and accessible materials – 1-0.5 cm thick plexiglass, appropriate adhesive, conventional electric pulse-counter, small magnet, hermetic magnetic contact, and any source of a low voltage electric power.

Insofar it was shown that the depression-like behavior was retained within the two-week post-immobilization period, it could be suggested that screening of the probable antidepressant means is feasible in this two-week period or even further.

Acknowledgements. This work was performed as a part of the Project supported by the Georgian National Scientific Foundation Grant # GNSF/ST07/6-228.

REFERENCES

1. Chourbaji S., Zacher C., Sanchis-Segura C., Dormann C., Vollmayr B., Gass P. Learned helplessness: Validity and reliability of depressive-like states in mice. *Brain Res. Protoc.* 2005;16: 70-8.
2. dos Santos J.G., Jr., Kawano F., Nishida M.M., Yamamura Y., Mello L.E., Tabosa A. Antidepressant-like effects of electroacupuncture in rats. *Physiol. Behav.*, 2008; 93: 155-59.
3. Hunziker M.H.L., dos Santos C.V. Learned helplessness: Effects of response requirement and interval between treatment and testing. *Behav. Processes*, 2007; 76: 183-91.
4. Keltner N.L., Folks D.G. *Psychotropic Drugs*, third ed. Mosby: St. Louis, 2001; 124-176.

5. Lavi-Avnon Y., Shayit M., Yadid G., Overstreet H.D., Weller A. Immobility in the swim test and observations of maternal behaviour in lactating flinders sensitive line rats. *Behav. Brain Res.* 2005; 161: 155-63.
6. Lino-de-Oliveira C., De Lima T.C.M., de Padua Carobrez A. Structure of the rat behaviour in the forced swimming test. *Behav. Brain Res.* 2005; 158: 243-50.
7. Louis C., Stemmelin J., Boulay D., Bergis O., Cohen C., Griebel G. Additional evidence for anxiolytic- and antidepressant-like activities of saredutant (SR48968), an antagonist at the neurokinin-2 receptor in various rodent-models. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008; 89: 36-45.
8. Machado D.G., Bettio L.E.B., Cunha M.P., Santos A.R.S., Pizzolatti M.G., Brighente I.M.C., Rodrigues A.L.S. Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *Eur. J Pharmacol.* 2008; 587: 163-68.
9. Nakatomi Y., Yokoyama C., Kinoshita S., Masaki D., Tsuchida H., Onoe H., Yoshimoto K., Fukui K. Serotonergic mediation of the antidepressant-like effect of the green leaves odor in mice. *Neurosci. Lett.*, 2008; 436: 167-70.
10. Poleszak E., Wlaż P., Kedzierska E., Nieoczym D., Wyska E., Szymura-Oleksiak J., Fidecka S., Radziwoń-Zaleska M., Nowak G. Immobility stress induces depression-like behavior in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine. *Pharmacol Rep.* 2006; 58: 746-52.
11. Porsolt R.D., Brossard G., Hautbois C., Roux S. Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2001; 8 (8): 10.
12. Potter W.Z., Hollister L.O. Antidepressant agents, In Katzung BG, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*, ninth ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill: New York: 2004; 482-496.
13. Savegnago L., Jesse C.R., Garcia Pinto L.G., Teixeira Rocha

- J.B., Barancelli D.A., Nogueira C.W., Zeni G. Diphenyl diselenide exerts antidepressant-like and anxiolytic-like effects in mice: Involvement of l-arginine-nitric oxide-soluble guanylate cyclase pathway in its antidepressant-like action. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008; 88: 418-26.
14. Shumake J., Barrett D., Gonzalez-Lima F. Behavioral characteristics of rats predisposed to learned helplessness: Reduced reward sensitivity, increased novelty seeking, and persistent fear memories. *Behav. Brain Res.* 2005; 164: 222-30.
15. Song C., Leonard B.E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005; 29: 627-47.
16. Tanaka M., Telegdy G. Antidepressant-like effects of the CRF family peptides, urocortin 1, urocortin 2 and urocortin 3 in a modified forced swimming test in mice. *Brain Res. Bull.* 2008; 75: 509-12.
17. Townsend J. *Practical Statistics for Environmental and Biological Scientists.* John Wiley & Sons. Ltd.: Chichester, West Sussex 2003; 93-105.
18. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10 year review and evaluation. *Psychopharmacology* 1997; 134: 319-29.
19. Wood G.E., Norris E.H., Waters E., Stoldt J.T., McEwen B.S. Chronic immobilization stress alters aspects of emotionality and associative learning in the rat. *Behav. Neurosci.* 2008; 122: 282-92.

SUMMARY

DOUBLE-STEP PROCEDURE SCREENING FOR MODELING REACTIVE (EXOGENOUS) DEPRESSION IN RATS

Barbakadze M., Chkhetiani M., Nebieridze N., Mariamidze M., Koreli A.

Department of Neurophysiology, I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia

Depressive disorders, which show ever increasing prevalence, urgently require relevant medications. In its turn search for the antidepressant drugs requires valid animal models of depression for a drug screening. The goal of the present study was construction of affordable and simple model of reactive depression in rats, which model could be implemented in the antidepressants screening. To this end the two experimental paradigms have been modified and combined in groups of rats, which had no signs of depressive behavior.

In the first experiment animals were subjected to the so-called immobilization stress. In the next step the animals, in which immobilization stress has been elicited, were introduced into the modified Forced Swim Test (FST) apparatus with an exercise wheel. Testing procedure in the FST apparatus lasted 10 min, and it was determined that 120 revs/10 min was minimal activity index for non-depressive animals, while lesser number of revolutions pointed at existence of acquired depressive status. Immobilization-induced depressive behavior was stable enough and remained two weeks following the stress.

Therefore, our double-step procedure constitutes versatile, reliable, affordable, and humane screening means for modeling reactive (exogenous) depression in rats.

Key words: depression, model, immobilization stress, forced swim test, modeling exogenous or reactive depression, rats.

РЕЗЮМЕ

ДВУХСТУПЕНЧАТАЯ ПРОЦЕДУРА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ РЕАКТИВНОЙ (ЭНДОГЕННОЙ) ДЕПРЕССИИ У КРЫС

Барбакадзе М.Д., Чхетиани М.Ю., Небиеридзе Н.Ш., Мариамидзе М.В., Корели А.Г.

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, Тбилиси

Лечение депрессивных расстройств, приобретающих все большее распространение, требует соответствующего медикаментозного лечения. В свою очередь, поиск антидепрессантов требует валидных животных моделей для скрининга веществ. Целью настоящего исследования явилась разработка недорогой и простой животной модели т.н. реактивной депрессии, которую далее можно будет применять для скрининга антидепрессантов. С этой целью были модифицированы и объединены две экспериментальные парадигмы, которые применили в отношении групп крыс, у которых изначально не было каких-либо признаков депрессивного поведения.

В первом эксперименте животных в течение пяти дней помещали в узкие коробки, ограничивающие движения. Один час в день им предоставлялась возможность удовлетворить голод и жажду. На следующей ступени, животных, у которых был вызван иммобилизационный стресс, помещали в модифицированную установку для теста принудительного плавания (ТПП), снабженную свободновращающимся «белчьим колесом». Установка позволяла оценивать активность животных по количеству оборотов колеса. Процедура в ТПП длилась 10 мин.; было установлено, что 120 об/10 мин отражала минимальную активность для не депрессивного животного, а меньшее количество оборотов колеса указывало на приобретенную депрессивность. Иммобилизационный стресс вызывал стабильное и достоверное депрессивное поведение, которое сохранялось в течение двух недель после стрессирования.

Таким образом, наша двухступенчатая процедура является удобным, надежным и недорогим способом для моделирования реактивной (эндогенной) депрессии у крыс.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В ГРУЗИИ

Нанобашвили Н.В., Лобжанидзе М.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Аграрный университет;
Научно-исследовательский институт фармакохимии, Тбилиси, Грузия*

Растительное ресурсосведение - одно из древнейших отраслей хозяйства. Человек с древних времен ведет поиск полезных растений, среди них и лекарственных, которые купцы перевозили из одной страны в другую. Превращение лекарственных растений в предмет купли-продажи способствовало повышению интереса к ним и, следовательно, их изучению и культивированию. Изучению и развитию лекарственных растений во всех странах способствовали также кровопролитные войны, во время которых значительно возросла потребность в них [16].

В Грузии в древние времена лекарственные растения выращивали при монастырских и царских дворах, а в дальнейшем и феодалов, дворян, позднее - крестьян [16].

В настоящее время в Грузии лекарственные растения примитивными способами выращивают на приусадебных участках, а прогрессивными методами - на опытных полях лекарственных растений в Вашлиджвари, Института фармакохимии, Института земледелия, на базе Закавказского Зос НПО ВИЛР в Кобулету (Кобулетский р-н), в Шираки (Дедоплицкарыйский р-н), в Шуа Хорга (Хобский р-н) и на полях в Церовани и Сачхере. В различных местностях Грузии особенно часто встречаются такие лекарственные растения как: эвкалипт, каланхоэ, шиповник, катаргус розовый, юка славная, подорожник, ромашка, валерьяна, календула, яблоня, фейхоа, облепиха, малина, миндаль, ландыш, магнолия, мята, фиалка, мать-и-мачеха, сосна, щавель, дуб, укроп, одуванчик, барбарис, кукуруза, роза, хурма, лук, виноград, черника, крапива, каштан конский, арбуз, липа, тыква, гранат, айва, алоэ древовидное, абрикос, почечный чай и т.д.

Для изучения нами выделены некоторые, более распространенные культивируемые лекарственные растения, в частности, валерьяна лекарственная, алоэ древовидное, каланхоэ перистое, календула лекарственная и почечный чай.

Валерьяна лекарственная - *Valeriana officinalis* L.s.J. Многолетнее растение высотой до 1,5 м, из семейства валерьяновых Valerianaceae, имеющее небольшое корневище длиной до 1-1,5 см, с придаточными корнями 10-30 см; стебель прямой, разветвленный в соцветии, с непарноперистыми листьями; цветки душистые, мелкие, бледно-розовые, двуполые, с воронковидным венчиком. Плод продолговатый, яйцевидной формы, летучая семянка, плодоносит в июле-сентябре. Растет в прибрежных лугах, среди кустарников в оврагах Ев-

ропейской части Кавказа. В Грузии выращиваются на опытном поле в Церовани, а естественные популяции встречаются в большом количестве в Раче.



Рис. 1. Валерьяна лекарственная

В корнях и корневищах растения найдены алкалоиды - валерин, хитинин, дубильные вещества, сапонины, сахар и различные органические кислоты: муравьиная, уксусная, яблочная, стеариновая, пальмитиновая и др. [3].

Урожай корней валерьяны собирают в сентябре и октябре, после уборки семян. В это время корни содержат наибольшее количество действующих веществ.

На Кавказе валерьяну собирают в июле, высушивают и переносят в сушилку при температуре 35-40°C. Высушенные корни имеют окраску желто-бурого цвета, с сильным пряным запахом, сладковато-горьким вкусом [2].

О влиянии валерьяны на высшую нервную деятельность известно еще с древних времен врачам древней Греции. Диоскорид считал валерьяну средством, способным «управлять» мыслями. Плиний относил ее к средствам, возбуждающим мысль. В средние века о валерьяне отзывались как о лекарстве, вносящем благодушие, согласие и спокойствие.

В XIX и XX веках экспериментально-клиническому исследованию валерьяны посвящены многочисленные работы.

Валерьяна оказывает многостороннее действие на организм: понижает возбудимость центральной нервной системы, уменьшает спазмы гладкомышечных органов; эфирное масло валерьяны ослабляет судороги, вызываемые алкалоидом бруцином, оказывает тормозящее влияние на деятельность продолговатого и среднего мозга, повышает функциональную подвижность корковых процессов. Валерьяна регулирует деятельность сердца, действуя опосредованно через центральную нервную систему и непосредственно на мышцу и проводящую систему сердца; улучшает коронарное кровообращение благодаря непосредственному действию барнеола на сосуды сердца. Помимо этого, валерьяна усиливает сокращение железистого аппарата желудочно-кишечного тракта и желчеотделение [13].

Нами было проведено экспериментальное исследование на трех собаках и трех кошках. Эксперимент выявил, что валерьяна угнетает орофарингеальное дыхание, регулируемое средним мозгом, а затем подавляет вращательный рефлекс животных. Валерьяна у млекопитающих вызывает сложную поведенческую реакцию «ласкания». Потребление настоя валерьяны вместе с питьевой водой у собак и кошек вызывает сон спустя 25-40 мин.

Валерьяну относят к группе транквилизаторов. Транквилизирующие действие валерьяны лекарственной нами продемонстрированы на кошках и собаках, помещенных в камеру с металлическим полом; через пол пропустили электрический ток - животные становились «драчливыми»; введение в них настойки валерьяны подавляло их агрессивность, спровоцированную болевым электрическим раздражением.

Валерьяну применяют как успокаивающее средство при хронических функциональных расстройствах деятельности центральной нервной системы, неврозах, истерии, невротических состояниях, при эпилепсии, острых возбуждениях на почве психической травмы, бессоннице, мигрени, неврозах сердца, при спазмах пищевода, нарушении секреторной функции железистого аппарата желудочно-кишечного тракта, ощущении жара, авитаминозе, во время климактерических расстройствах и ряде других болезней, сопровождающихся нарушением сна и повышенной раздражительностью [15].

Алоэ древовидное - Aloe arborescens MILL. Алоэ - вечнозеленое растение, из семейства лилейных (Liliaceae), широко культивируемое как комнатное растение под названием «столетник». Листья очередные, сочные, мясистые, цветки оранжевые, собранные в густую пазушную кисть. Плод - цилиндрическая коробка. В комнатных условиях цветет очень редко. Родина - Южная Африка, успешно культивируется в Грузии, в зоне влажных субтропиков на плантациях Закавказской зональной опытной станции ВИЛР близ Кобулету.



Рис. 2. Алоэ древовидное

Урожай собирают с конца октября до половины ноября. Собирают нижние и средние листья алоэ, достигающие 18 см длины. Алоэ химически мало изучено, листья его содержат алоэмодин $C_{23}H_{24}O_{10}$, также выделен ряд антрагликозидов: алоин, (барбалоин) $C_{24}H_{22}O_3$, наталоин, $C_{23}H_{24}O_{10}$ гаманаталин и др. [13].

В прошлом столетии алоэ применяли в качестве слабительного средства. Интерес к нему особенно возрос в 30-е годы прошлого столетия. Во время Великой Отечественной войны сок алоэ использовали для лечения длительно незаживающих ран и язв. Лечебное действие алоэ объясняется влиянием содержащихся в нем витаминов и способностью повышать защитные функции организма.

В настоящее время различные препараты алоэ применяются в глазной практике, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, анемиях, лучевых поражениях, воспалительных заболеваниях полости рта и т.д. Сок алоэ получают путем отжатия измельченных свежесобранных листьев алоэ. Полученную жидкость фильтруют, кипятят при $100^{\circ}C$, сливают в отстойники, куда добавляют спирт. Сок алоэ представляет собой слегка мутную жидкость светло-оранжевого цвета, горькую на вкус с пряным запахом; содержит антрагликозиды и смолистые малоизученные вещества. Сок алоэ обладает бактерицидными и бактериостатическими свойствами, активен в отношении различных групп микробов: стафилококка, стрептококка, кишечной, дифтерийной, дизентерийной и брюшнотифозной палочек. Наружное применение дает лечебный эффект при ожогах, трофических язвах, инфицированных ранах, остеомиелите с открытым гнойным очагом, абсцессах и некоторых других заболеваниях. Внутрь принимают при гастрите, энтерите, запоре [1].

Экстракт алоэ, который готовят из листьев алоэ, способствует повышению защитных функций организма

и усиливает репаративные процессы в тканях. Его применяют при глазных заболеваниях - блефаритах, конъюнктивитах, пингментном ретините, помутнении стекловидного тела, атрофии зрительного нерва, а также используется как специфическое средство при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме и т.д.

Каланхоэ перистое - Kalanchoe pinnata (Lam) PerSOON. Каланхоэ перистое имеет короткий разветвленный корень, прямостоячий, мясистый стебель, который содержит много сока, листья на стебле располагаются супротивно. Нижние листья перистые, эллиптической или яйцевидной формы, большие городчатозубчатые, а верхние складчатые, тройчатые или перистые с 2-5 листочками яйцевидной формы, по краю городчатозубчатые. На концах зубцов листьев развиваются молодые растения, что является особенностью каланхоэ.



Рис. 3. Каланхоэ перистое

Большое распространение в нашей стране получило каланхоэ комнатной культуры. Оно хорошо произрастает в Грузии как в домашних условиях, так и в культивируемом виде в Шуа Хорга (Хобский р-н) и на Зос ВИЛР (Кобулетский р-н). В диком виде произрастает в тропиках Нового и Старого света, в Африке, Центральной Америке, Азии. Его сочные листья в народе используются в лечебных целях, при заболеваниях пищеварительной системы.

Химический состав растения изучен недостаточно. Надземная часть растения содержит 94% влаги, 1,4% - золы, 37% - соляной кислоты, а также в большом количестве флавоноиды, дубильные вещества, полисахариды, микро и макроэлементы: алюминий, магний, кальций, медь, силиций, марганец.

В медицине используется растительный сок каланхоэ, который получают следующим способом: зеленую

массу листьев и стеблей моют в проточной воде и выдерживают в темном месте в течение 7-и суток при температуре 5-10°C. Измельчают до получения однородной массы, отжимают, отстаивают сок при температуре 4-10°C, затем подвергают фильтрации и стерилизации, консервируют спиртом до 20%. Прозрачный сок желтого цвета содержит дубильные и полисахаридные вещества, витамин Р, микро и макроэлементы: алюминий, магний, кальций, медь, силиций, марганец и железо [12].

Сок обладает бактерицидными и бактериостатическими свойствами; из него готовят мазь по следующей прописи: сока каланхоэ 40 г, фуразолидона 0,25 г, новокаина 0,25 и ланолина безводного до 100 гр. Сок и мазь обладают противовоспалительными свойствами, способствуют быстрому очищению ран и язв, применяются как наружное средство. В хирургической практике сок и мазь используют при гнойнонекротических процессах: для лечения трофических язв голени, пролежней, свищей, при пересадке кожи.

В зубоветеринарной практике сок применяют при гингивитах, пародонтозе, стоматите [7].

Календула лекарственная (ноготки) - Calendula officinalis L. Календула – однолетнее, декоративное, травянистое растение из семейства сложноцветных (Compositae). Календула имеет ветвистый стебель, около 60 см высоты. Листья календулы удлиненообратнояйцевидные, цветки золотисто-желтые или оранжевые, собранные на верхушках стеблей в корзинчатые соцветия, крупные 4-5 см в диаметре. Наружные язычковые цветки – пестичные, а внутренние – трубчатые – бесплодные. Плоды - изогнутые в семянки, располагающиеся в 2-3 ряда. Календула цветет в июле-августе. Семена созревают в августе. Запах цветов обусловлен содержащимся в них эфирным маслом.



Рис. 4. Календула лекарственная (ноготки)

Родина календулы – Центральная и Южная Европа, Средняя Азия. Культивируется как декоративное лекарственное растение. В Грузии в культивированном виде выращивают на опытных полях в Церовани и Сачхере.

Первые сведения, касающиеся календулы, встречаются в трудах Диоскорида (I век до н.э.). Календула упоминается также Авиценной, как средство против суставных и нервных воспалительных процессов.

В XV веке во Франции и Англии календулу активно выращивали в большом количестве. В Париже, в Люксембургском саду стоит памятник королеве Маргарите с цветком календулы в руках. В древней Колхиде календулу называли «травой Прометей». Распространение календулы и использование ее в целебных целях связано с именем легендарной Медеи.

Немецкий врач Карл Кант в своем труде «Фитотерапия» перечисляет следующие свойства календулы: потоотделяющее, регулирующее желудочно-кишечные расстройства и противоопухольное.

Наибольшую актуальность это растение приобретает в период второй мировой войны, как средство заживления ран. Календулу применяют также в косметике.

В цветочных корзинах содержатся каротиноиды: каротин, ликопин, виолоксантин, цитраксантин, рубаксантин, флювохром. В надземных частях растения найдено до 10% горького вещества календена. В соцветиях календулы имеются смолы - 3,4% слизь – 2,5%; кислоты: яблочная - 6-8% и следы салициловой. В семенах содержится жирное масло, которое представлено глицеридами, лауриновой и пальмитиновой кислотами и алкалоиды [5]. В промышленных целях используют цветочные корзинки, собирают их в период горизонтального стояния язычковых цветков. За лето делают от 10 до 20 сборов. Корзинки срезают у самого основания цветоноса, сушат в затемненных местах в воздушных сушилках.

Настойка календулы обладает антисептическими и противовоспалительными свойствами. Она имеет желчегонное действие. В экспериментах на животных оказывает также успокаивающее действие, а в более высоких дозах вызывает сон и понижает артериальное давление. Настойку календулы готовят из краевых цветков или цветочных корзинок на 70% спирте. Настойку календулы называют чаем и готовят из расчета 1:10 из сухих цветочных корзинок календулы. Принимают ее, в основном, как антисептическое средство при лечении рака, парезов, ушибов, ожогов, отморожений, фурункулеза и т.д. Используют также при эрозиях шейки матки, гингивитах, пиорее, ангинах, парадонтозе [11].

Почечный чай – Orthosiphon stamineus Benth. Почечный чай – вечнозеленый полукустарник из семейства губоцветных (Labiatae). Листья супротивно располагаются на стебельках, цветки сиреневые, двугубые, расположены по 4-6 в ложные мутовки, образующие верхушечное пирамидальное соцветие. Плод состоит из 1-4-х орешков. В диком виде встречается на Филиппинских островах, в северо-восточной Австралии, Бирме, на острове Суматра. В нашей стране произрастает в виде однолетней культуры. Почечный чай выращивают в Хобском районе - в Шуа Хорга, а также на базе закавказского Зос НПО ВИЛР в Кобулету. В теплицах зимой маточное растение сохраняют при температуре ниже 6°C, а весной - при температуре 18-30°C, используют на выгонку побегов для черенкования. Черенковые саженцы служат материалом для пересадки в почву. По мере вырастания молодых побегов, срывают флешу с двумя верхушечными молодыми листьями с таким расчетом, чтобы на побеге оставалось не менее 2-3-х пар нижних листьев, обеспечивающих дальнейшую вегетацию. За вегетационный период производят 5-6 сборов.



Рис. 5. Почечный чай

Листья почечного чая содержат горький гликозид ортосифонин, а также жирное масло 2-7%, органические кислоты: винную - до 5%, лимонную, сапонины, Витостерин, тритерпеновые, вейтостерин, фитостерол и следы танина, много - калиевых солей [13].

Для медицинских целей применяют высушенные флешу, представляющие собой четырехгранный стебелек длиной в 2 см, с верхушечной полкой и двумя парами молодых листьев, продолговатойцевидных, длиной в 2-5 см, к вершине заостренных, короткочерешковых, остропильчатых, с равномерными, а иногда неравномерными зубцами, имеющих серовато-зеленый цвет, слабый запах, вкус - горьковатый, слегка вяжущий.

Почечный чай обладает диуретическими свойствами, мочегонным эффектом. Потребление почечного чая вдвое увеличивает выделение из организма хлоридов - на 39%, свинца - на 25%. Почечный чай оказывает антисептическое действие на гладкую мускулатуру, а также секрецию желудочного сока и усиливает желчеотделение [4].

Во многих странах мира почечный чай применяется при острых и хронических заболеваниях почек, циститах и уретритах, подагре и диабете, холециститах и желчнокаменной болезни, сердечных заболеваниях с наличием отеков. Больные декомпенсацией кровообращения и гипертонией с нарушением функции почек могут потреблять почечный чай одновременно с сердечными гликозидами. У больных хроническими и острыми холециститами и желчнокаменной болезнью почечный чай улучшает общее состояние, вызывает уменьшение слизи и числа лейкоцитов в желчи, увеличивает секрецию желудочного сока и повышает количество свободной соляной кислоты. Почечный чай эффективен в условиях длительного применения. Настой листьев почечного чая (*Infusum folii orthosiphoni staminei*) готовится горячим способом: 3,5 г листьев и флешей измельчают, заливают 200 г кипящей воды, кипятят в течение 5-15-и мин. Настаивают 1 час и фильтруют [14].

Мир лекарственных растений далеко еще не полностью изучен; в настоящее время ведется интенсивная его разведка. Общее количество произрастающих лекарственных растений в нашей стране неисчерпаемо. Основные фармакологические и клинические исследования новых лекарственных растений служат основой введения их в медицинскую практику.

На будущее ставится задача всемирного расширения химических и фармакологических исследований лекарственных растений с тем, чтобы

взять из них все ценное и поставить на службу медицины.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешкина Я.А. Эмульсия алоэ – новое лечебное средство. М.: 1957; 54.
2. Гильбог И.К., Алехина Л.А. Валериана лепестковая, произрастающая в Азербайджане. Изд.: Азерб; фил. АН. ССР. 1944; 5: 38-40.
3. Горбунов Ю.Н., Конон Н.Т. Некоторые Кавказские валерианы перспективные в лекарственном отношении. Растительные ресурсы 1980; 16: 1.
4. Зверева А.В. Влияние почечного чая на диурез и выделение хлоридов В кн: Лекарственные средства из растений. (Под ред. А.Д.Туровой); 1962: 104.
5. Иашвили А. Народная медицина в Кавказском крае. Тбилиси: 1904.
6. Качарава Т., Кикнавелидзе И. Биологические особенности лечебной календулы – *Calendula officinalis* L. Институт земледелия: 2004; 19.
7. Курчинский И.Н., Шараевская З.Н. Сок каланхоэ в местном лечении парадонтоза. Стоматология 1973; 2: 105-107.
8. Лобджанидзе М.И., Нанобашвили Н.В. К изучению вредных цикад, культивируемых лекарственных растений в условиях Грузии. Тр. Груз.СХИ: 1985; 85.
9. Нанобашвили Н.В. Защита некоторых лекарственных растений от вредителей и изучение их вредоносности. Тбилиси: Собрание трудов пед. инст. «Сазриси»: 2005; 17: 144-147.
10. Нанобашвили Н.В. Вредители и заболевания розы. Тбилиси: Тр. СХИ; 1992; 32-35.
11. Одишария Т., Шатберашвили Ш. Лекарственные растения Грузии и терапевтическая рецептура. Тбилиси: 1993; 85-88.
12. Охромченко В.Е. Лечебное применение сока каланхоэ в офтальмологии. Офтальмологический журнал 1974; 4:301-303.
13. Турова А.Д., Сапожникова Э.Н. Лекарственные растения СССР и их применение. М.: 1982; 87, 229,232.
14. Турова А.Д., Бузаладзе Г.В. Почечный чай. М.: «Сов. мед» 1959; 12: 24-27.
15. Чукичева М.Н. Применение валерианы в медицине. М.: 1953; 55.
16. Шенгелия З. Лечебные растения Грузии. Тб.: 1962 1983; 5-10.

SUMMARY

PROSPECTS OF THE CULTIVATED MEDICAL PLANTS IN GEORGIA

Nanobashvili N., Lobjanidze M.

Tbilisi State Medical University; Institute of Pharmacochemistry; Agrarian University

The aim of the research is to give botanic description, to analyze chemical composition and medical properties of plants. The names of plants in Russian are also provided. The main areas of propagation of medicinal plants are identified. The period of collection is recommended. The

most important features of raw materials and extracts are represented. The information about the therapeutic effectiveness of drugs is depicted.

Key words: description of plants, medical plants.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В ГРУЗИИ

Нанобашвили Н.В., Лобжанидзе М.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Аграрный университет;
Научно-исследовательский институт фармакохимии, Тбилиси, Грузия*

Дается описание перспективных лекарственных растений: валерианы лекарственной, алоэ древовидного, каланхоэ перистой, календулы лекарственной и почечного чая с указанием названий на русском и латинском языках, а также анализ их химического состава. Указаны основные ареалы распространения лекарственных растений, время их сбора и особенности сырья.

Подробно представлены данные о свойствах настоев, отваров, настоек и экстрактов. Приведены основные сведения о лечебной эффективности лекарственных препаратов и рекомендации.

Сведения о лекарственных растениях, представленных нами в статье, послужат их рациональному использованию в повседневной медицинской практике.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.

Азербайджанский медицинский университет

Среди эндокринных заболеваний сахарный диабет (СД) занимает первое место (более 50% всех эндокринных заболеваний) а среди причин смерти - третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В настоящее время распространенность явного СД среди населения экономически развитых стран достигает 4%, больных же скрытой формой в 2 раза больше. Заболеваемость СД неуклонно возрастает. Каждые 10-15 лет во всех странах мира число больных увеличивается вдвое. По данным Комитета экспертов по СД при Всемирной организации здравоохранения «диабет и его сосудистые осложнения представляют постоянно увеличивающееся бремя здравоохранения». Факторы риска, к которым относятся наследственная предрасположенность к СД - ожирение, эмоциональные стрессы, нарушенная толерантность к глюкозе и др. увеличивают вероятность заболевания.

В связи с большой распространенностью и увеличением числа больных, СД в настоящее время относят к социальным болезням, что требует проведения мероприятий по профилактике заболевания, которая включает первичную и вторичную. Первичная профилактика подразумевает проведение мероприятий, направленных на предупреждение СД: изменение образа жизни и устранение факторов риска СД. Вторичная профилактика включает мероприятия, направленные на предупреждение осложнений СД. Профилактика поздних осложнений СД, в основном, заключается в стойкой компенсации гипергликемии [10,11] и в предупреждении поражения сосудов. Микро- и макроангиопатические поражения приводят к функциональным, а далее и к органическим поражениям тканей различных органов [2]. Немаловажную роль играют здесь и процессы оксидативного стресса, что диктует

необходимость в профилактических целях усиления системы антиоксидантной защиты организма [1]. Дислипидемия также вносит существенный вклад в процесс атеросклеротических поражений сосудов [9,16], поэтому нормализация липидного состава крови также является необходимым профилактическим моментом в предупреждении ранней инвалидности при СД [2].

Лекарственные растения содержат ряд биологически активных веществ, которые благотворно влияют на углеводный, липидный, белковый обмены. Они оказывают антиоксидантное действие, усиливают иммунитет, устраняют патологические изменения сердечно-сосудистой и нервной систем, печени, почек и др. органов[5,8]. Растительные препараты привлекают внимание тем, что не оказывают серьезных побочных эффектов как аллергической, так и неаллергической природы и, самое главное, не вызывают состояния резкой гипогликемии, поэтому широко могут быть использованы как для первичной, так и для вторичной профилактики СД.

С учетом вышеизложенного, целью исследования явилось изучение действия лекарственных растений на течение модулированного аллоксаном сахарного диабета.

Материал и методы. Объектом для исследований был выбран экстракт листьев ореха грецкого[4]. Орех грецкий - *Juglans Regia L.* Сем. ореховые - *Juglandaceae*. В листьях ореха содержатся дубильные вещества, флавоноиды и др. биологически активные вещества.

Модель экспериментального СД создавали внутрибрюшинным введением половозрелым крысам-самцам линии Вистар массой тела 200-280г аллоксана тригидрата ("La Chema", Чехия) по модифицированной нами методике. При модулировании СД дробное введение аллоксана (1,3,5 сутки) уменьшает летальность крыс в острый период интоксикации и позволяет увеличить период спонтанной регенерации β -клеток. По истечении 10-и суток в течение 2-х недель животным в соответствующих дозах вводили экстракт -----, контрольная группа животных получала эквивалентную инъекцию физиологического раствора натрия хлорида. На 15-е сутки, после предварительной 24-часовой голодовки, животных декапитировали, кровь и органы забирали на анализ.

Биохимические определения проводились ферментативным колориметрическим методом с использованием набора химических реактивов производства Human (Германия). Анализатор ФП-901 (Финляндия) и Stat Fax chem.-well (Германия).

Выраженность окислительного стресса определяли по концентрации диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и тканях печени, сердца, почек, поджелудочной железы[6].

Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическим методом с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрическим определением значений U для критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [3,7].

Результаты и их обсуждение. Действие препарата на уровень сахара и липидов на 10-е сутки представлены в таблице 1. В процентных выражениях в аллоксан-индуцированной модели содержание сахара в крови животных превышает интактные показатели на 370,7%, общего холестерина - на 13,7%, ЛПНП - на 29,2%, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) - на 59,2%, а свободных жирных кислот (СЖК) - на 51,1%. При этом содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снизилось на 37,7%.

Результаты анализа крови показали, что в контрольной группе аллоксан-индуцированных животных, получавших инъекцию физиологического раствора натрия хлорида, сахар снизился на 66,7%, концентрация триглицеридов снизилась на 41,3%, холестерина - на 6,8%, ЛПНП - на 8,0%, ЛПОНП - на 21,3%, а СЖК - на 17,2%, концентрация ЛПВП увеличилась на 19,0%. В группах, получавших экстракт листьев ореха грецкого эти результаты по всем параметрам превосходят и достоверны при $p < 0,001$ и $p < 0,01$ (относительно модели). Таким образом, относительно контрольной группы исследуемый препарат снижает концентрацию сахара на 19,6%, триглицеридов на 5,2%, холестерина - на 1,5%, ЛПНП - на 8,8%, ЛПОНП - на 3,0%, а СЖК - на 2,3% больше, тогда как концентрация ЛПВП при этом выросла на 25,5%.

Как видно из полученных результатов, содержание общего холестерина в крови под действием экстракта изменилось незначительно, однако интерес представляет статистически достоверное увеличение концентрации именно антиатерогенных ЛПВП и снижение атерогенных ЛПНП, что снижает риск ишемической болезни сердца в несколько раз [12-15]. Статистическая достоверность изменения концентрации ЛПОНП и СЖК, несмотря на значительное отличие в процентных выражениях, в данных выборках не нашла подтверждения ввиду большого разброса значений в модели.

Таблица 1. Показатели влияния экстракта листьев ореха грецкого на содержание в крови сахара, холестерина, липидов и жирных кислот на фоне аллоксанового диабета

состояние животных	сахар Mg/dl	триглицериды Mg/dl	Холестерин Mg/dl	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	СЖК
интакт n=5	111,8±1,46 (108-115)	37,22±1,47 (33,-41,8)	51,04±0,97 (48,1-53,7)	14,5±0,49 (13,3-15,9)	28,18±0,73 (26,4-30,7)	7,9±0,50 (6,8-9,5)	8,12±1,25 (5,9-12,9)
модель n=5	526,2±3,76 ** (518-539)	130,14±4,21 ** (115,7-141,5)	58,04±1,31 * (53,9-61,6)	9,04±0,21 ** (8,4-9,5)	36,4±0,73 ** (34,7-36,8)	12,58±0,64 ** (10,6-14,3)	16,6±0,83 ** (13,-18,0)
+ плацебо (контроль) n=5	175,2±4,409 ** (162-187)	76,38±1,136 ** (72,7-79,1)	54,12±0,432 *** (52,1-55,7)	10,76±0,163 ** (10,2-11,2)	33,48±0,289 ** (32,8-34,2)	9,9±0,842 *** (7,1-11,6)	13,7±0,33 ■ (12,8-14,5)
+препарат n=5	140,8±3,056 • (132-149)	72,44±1,487 ** (68,2-75,6)	53,32±0,679 *** (51,3-55,3)	13,18±0,299 • (12,4-13,7)	30,54±0,463 • (29,2-32,1)	9,6±0,495 *** (8,6-11,4)	10,1±0,055 *** (10,0-10,3)

** - *p* интакт <0,001; * - *p* интакт <0,01; ** - *p* модель <0,001; ■ - *p* модель <0,01; *** - *p* модель <0,05;
• - *p* контроль <0,001; •• - *p* контроль <0,05; ••• - *p* контроль >0,05

С целью предупреждения раннего развития ангиопатий, где свободнорадикальные процессы имеют немаловажное значение, изучали действие препарата на содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): об-

следовались гомогенаты тканей, наиболее страдающие от свободно-радикального окисления при СД. Данные о влиянии экстракта листьев ореха грецкого на выраженность ПОЛ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели влияния экстракта листьев ореха грецкого на выраженность ПОЛ (нмол/мл и нмол/мг ткани) на фоне аллоксанового диабета

объект		интакт n=5	аллоксановый диабет(модель) n=5	+плацебо (контроль) n=5	+ экстракт n=5
кровь н м о л / мл	ДК	5,04±0,108 (4,7-5,3)	18,62±0,647 (16,7-20,1)	9,52±0,171 (9,2-10,1)	7,34±0,150 (6,9-7,8)
	МДА	3,16±0,16 (2,8-3,7)	15,46±0,474 (14,7-17,3)	8,02±0,206 (7,3-8,5)	4,34±0,244 (3,7-5,0)
печень н м о л / мг	ДК	3,38±0,12 (3,0-3,7)	20,14±0,738 (19,8-22,2)	10,74±0,254 (10,0-11,3)	7,12±0,196 (6,5-7,7)
	МДА	2,84±0,13 (2,5-3,3)	17,12±0,512 (15,7-18,3)	10,68±0,128 (10,3-11,0)	5,74±0,264 (5,2-6,6)
сердце н м о л / мг	ДК	2,7±0,063 (2,5-2,9)	11,94±0,359 (10,9-12,9)	5,38±0,116 (5,0-5,7)	4,18±0,224 (3,7-4,9)
	МДА	1,94±0,11 (1,6-2,2)	9,42±0,35 (8,7-10,7)	5,18±0,107 (4,9-5,5)	2,68±0,294 (2,0-3,7)
почки н м о л / мг	ДК	3,46±0,163 (3,0-3,9)	22,02±0,326 (20,9-22,7)	11,14±0,112 (10,9-11,5)	5,14±0,220 (4,8-5,7)
	МДА	1,86±0,1 (1,6-2,0)	16,94±0,431 (15,3-17,7)	10,58±0,263 (9,8-11,3)	3,98±0,275 (3,2-4,7)
п/ж же- леза н м о л / мг	ДК	2,32±0,12 (2,1-2,7)	25,12±0,269 (24,3-25,7)	11,16±0,172 (10,7-11,7)	5,74±0,277 (5,2-6,7)
	МДА	1,8±0,07 (1,6-2,0)	19,66±0,781 (17,3-21,7)	11,06±0,136 (10,7-11,5)	4,08±0,124 (3,8-4,5)

результаты достоверны при *p* <0,001

Как видно из таблицы 2, концентрация первичных продуктов ПОЛ - ДК под действием препарата относительно контрольной группы снизилась в крови на

22,9%, в печени на 33,7%, в сердце на 22,3%, в почках на 53,9%, в поджелудочной железе на 48,6%, тогда как в группе животных, получавших плацебо, эти показате-

тели относительно модели снизились на 48,9%, 46,7%, 54,9%, 49,4%, 55,6%, соответственно.

Концентрация вторичных продуктов ПОЛ – МДА под действием препарата по сравнению с контрольной группой снизилась: в крови - на 49,5%, в печени - на 46,3%, сердце - на 48,3%, почках - на 62,38%, поджелудочной железе - на 63,1%, тогда как в группе животных, получавших плацебо, относительно модели эти показатели соответственно составили 48,1%, 37,6%, 45,0%, 37,5%, 43,7%. Как видно из полученных результатов, исследуемый препарат, относительно контрольной группы, получавшей плацебо, более эффективно снижает выраженность ПОЛ, что объясняется флавоноидной природой биологически активных веществ экстракта листьев ореха грецкого. Эффективность действия препарата обеспечивается комплексом биологически активных веществ, которые потенцируют действие флавоноидных компонентов экстракта [5].

Результаты анализов крови моделированных аллоксаном животных показывает, что при введении им экстракта листьев ореха грецкого происходит изменение концентрации общего билирубина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспаратаминотрансферазы (AST), глутаминтрансферазы (GTP), общего белка, креатинина и мочевой кислоты в сторону улучшения относительно контрольной группы на 23,4%, 12,7%, 10,4%, 6,1%, 16,9%, 6,9%, 14,7%, соответственно, (в группе, получавшей плацебо, эти показатели относительно модели, соответственно, изменились на 22,7%, 19,1%, 14,0%, 19,4%, 13%, 10,5%, 25,1%, таблица 3).

Таким образом, при внутрибрюшинном введении аллоксаниндуцированным животным экстракта листьев ореха грецкого происходит улучшение функционального состояния печени и почек, что подтверждает благотворное действие препарата на патологические процессы при СД.

Таблица 3. Влияние экстракта листьев ореха грецкого на печеночные и почечные показатели на фоне аллоксанового диабета

Показатель	Интактное состояние n=5	Аллокс. диабет (модель) n=5	Аллокс. диабет +плацебо (контроль) n=5	Фармакологическое воздействие n=5
общий билирубин mg/dl	0,43±0,012 (0,40-0,47)	0,642±0,035* (0,52-0,72)	0,496±0,017** (0,78-0,85)	0,38±0,014• (0,34-0,42)
ALT u/l	63,18±4,12 (50,0-72,0)	89,68±3,13* (83,5-99,8)	72,52±1,978** (68,7-78,7)	63,34±0,631 •• (62,3-65,7)
AST u/l	244,7±13,18 (222,3-287,9)	323,34±8,09* (318,2-329,1)	277,96±8,015** (255,9-301,2)	249,02±1,166** (245,6-252,3)
GTP u/l	28,78±0,64 (26,5-30,0)	51,08±3,41* (40,3-59,5)	41,18±0,811• (38,5-42,5)	38,66±0,868 •• (37,3-40,2)
креатинин, mg/dl	0,64±0,024 (0,6-0,7)	0,94±0,024* (0,9-1,0)	0,818±0,0146*** (0,78-0,85)	0,68±0,02 • (0,6-0,7)
общий белок, mg/dl	76,62±0,7 (75,0-79,0)	88,34±0,798* (15,3-11,28)	79,08±1,28*** (75,2-82,9)	73,66±0,769 •• (71,3-75,8)
мочевая кислота, mg/dl	1,2±0,184 (0,7-1,7)	5,1±0,114* (4,9-5,5)	3,82±0,116*** (3,5-4,1)	3,26±0,112 •• (3,0-3,5)

*- р интакт <0,001; *** - р модель <0,001; ** - р модель <0,01; • - р модель <0,05;
•• - р контроль < 0,001; ••• - р контроль < 0,01 ; •••• - р контроль >0,05

В результате проведенных исследований следует заключить, что экстракт листьев ореха грецкого у аллоксанмодулированных животных снижает сахар в крови, выраженность оксидативного стресса, оказывает положительное влияние на липидный обмен, устраняет функциональную недостаточность энзимсинтезирующих звеньев печени, повышает антиоксическое действие гепатоцитов, улучшает функциональную недостаточность почек. Выше изложенное диктует необходимость исследования

листьев ореха грецкого в клинике, что в случае положительных результатов позволит нам рекомендовать его для профилактики манифестации СД и поздних его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобырева Л.Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии. Пробл.эндокринолог 1996; 42(6): 14-19.

2. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надев А.П., Бгатова Н.П. Начальные изменения у больных сахарным диабетом типа 1. Пробл.эндокринолог. 2007; 53(5):3-8.
3. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: «Медицина»;1969:28.
4. Джафарова Р.Э. Исследование препаратов некоторых видов растений на выявление гипогликемического действия. Biomedisina 2007;4:27-32.
5. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Зенкевич И.Г. Антирадикальная активность флавоноидов и их комбинаций с другими антиоксидантами. Фармация 2004;2:30-32.
6. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот. Современные методы в биохимии. М.: Медцина; 1997:63-64.
7. Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении. Под редакцией проф. Л.Е.Полякова. Ленинград: «Медицина»;1971: 199.
8. Хасанова С.Р. Антиоксиданты и биологически активные соединения сборов. Фармация 2003;4:28-29.
9. Andreeva E.R., Orekhov A.N., Smirnov V.N. Quantitative estimation of lipid-laden cells in atherosclerotic lesions of the human aorta. Acta Anat.Basel. 1991; 43: 316-323.
10. Brownlee M. The pathological implications of protein glycation. Clin. Invest. Med. 1995;18: 275-281.
11. Beisswenger P.J., Makita Z., Curphey T.J., Moore L.L., Jean S., Brinck-Johnsen T., Bucala R., Vlassara H. Formation of immunochemical advanced glycation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes. Diabetes 1995;44: 824-829.
12. Downs I.R., Clearfield M., Weis S., Whitney E., Shapiro D.R., Beere P.A., Langendorfer A., Stein E.A., Kruyer W., Gotto A.M. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615-1622.
13. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Fye C.L., Anderson J.W., Elam M.B., Faas F.H., Linares E., Schaefer E.J., Schectman G., Wilt T.J., Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N.Engl.J.Med. 1999; 341:410-418.
14. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Iranmanesh A., Wilt T.J., Mann D., Mayo-Smith M., Faas F.H., Elam M.B., Ruan G.H., Anderson J.W., Kashyap M.L., Schectman G. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HLD Intervention Trial Study Group. Am.J.Cardiol. 1995;75:1196-1201.
15. The Expert Panel. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel II). JAMA 1993;269:3015-3023.
16. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. J. Biol. Chem. 1997;272: 20963-20966.

SUMMARY

ANTIDIABETIC ACTION OF EXTRACT OF JUGLANS REGIA L

Cafarova R., Qarayev Q., Cafarkulieva Z.

Azerbaijan Medical University

The aim of the research was to study the impact of *Juglans Regia L* on the pathological processes in alloxan-induced diabetic animals. The investigation showed that extract from wall nuts leaves decreases the blood sugar level, has a positive impact on lipid metabolism. Antioxidant properties of an extract from leaves of the walnut tree (*Juglans regia*) are reported. The extract suppresses functional insufficiency of liver links synthesizing enzymes, increases the antitoxic action of hepatocytes, improves the functional insufficiency of kidneys. The extract is recommended in prevention of DM and its late complications.

Key words: *Juglans Regia L*, antioxidant, wall nuts leaves extract, diabetes.

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ СД И ЕГО ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С.

Азербайджанский медицинский университет

В данной работе представлены результаты исследования действия экстракта листьев ореха грецкого на течение патологического процесса у аллоксаниндуцированных животных. В результате проведенных исследований выявлено, что экстракт листьев ореха грецкого у аллоксанмодулированных животных снижает сахар в крови, выраженность оксидативного стресса, оказывает положительное влияние на липидный обмен, устраняет функциональную недостаточность энзимсинтезирующих звеньев печени, повышает антиоксидантное действие гепатоцитов, улучшает функциональную недостаточность почек. Вышеизложенное диктует необходимость исследования листьев ореха грецкого в клинике, что в случае положительных результатов позволит нам рекомендовать его для профилактики манифестации СД и поздних его осложнений.

