

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 2 (191) Февраль 2011

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლე

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (191) 2011

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences, is available on-line at www.geomednews.ge

In 2009, GMN's SJR - 0.038; SNIP- 0.030

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН, доступен в режиме on-line на www.geomednews.ge

В 2009 году рейтинг журнала (SJR) - 0.038; импакт фактор (SNIP)- 0.030.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში, ხელმისაწვდომია on-line რეჟიმში საიტზე

www.geomednews.org

2009 წელს ჟურნალის რეიტინგი (SJR) შეადგენს **0.038**; იმპაქტ ფაქტორი – **0.030**.

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-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Николай Гонгадзе,
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл,
Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ КОЛЛЕГИЯ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тамара Микаберидзе (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, V этаж, комната 5

тел.: 995(32) 54 24 91, 995(32) 22 54 18, 995(32) 53 70 58

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

Lauri Managadze - Head of Editorial council

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Vadim Saakadze, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 5th Floor
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 54-24-91
995 (32) 22-54-18
995 (32) 53-70-58
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 для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее шести и не более пятнадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

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

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, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

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.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ за последние 5-8 лет, 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 тексте в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы.

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, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 6 pages and not exceed the limit of 15 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 in **tiff format**.

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, Russian and Georgian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 6 გვერდზე ნაკლებსა და 15 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) 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.

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოსურათები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

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. ტექსტში კვადრატულ ფხილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

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 სანდობა, 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, რუსულ და ქართულ 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:

| | |
|---|----|
| Арутюнян Л.Р., Тер-Погосян З.Р., Джагацпанян Н.Г., Каралян З.А. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА | 7 |
| Немсадзе Г.Ш., Урушадзе О.П., Тохадзе Л.Т., Кипшидзе Н.Н. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МНОГОСЛОЙНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ЗАКРЫТЫХ ТРАВМАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ..... | 12 |
| Ватанха С.С. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В КРУПНЫХ ГОРОДАХ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ..... | 18 |
| Николашвили М.Ш., Шенгелия Д.Г., Цомае Л.В. ЛЕЧЕНИЕ СОДРУЖЕСТВЕННОГО НЕАККОМОДАЦИОННОГО КОСОГЛАЗИЯ | 22 |
| Цинцадзе М.Р., Беридзе Т.М., Фёлкер У.У., Клёппел Г.Г., Шауер Р.Й. СПОРАДИЧЕСКИЙ САРКОИДОЗ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)..... | 26 |
| Абуладзе Г.В., Джинджолия Н.Р., Небиеридзе М.И., Дундуа Г.И., Чачуа Т.Б. ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА НЕПРЯМЫМ АНТИКОАГУЛЯНТОМ – ВАРФАРИНОМ (ВАРФАРЕКСОМ) У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ..... | 32 |
| Мchedlishvili Т.И., Геловани Д.О., Мchedlishvili И.М., Барнабишвили Н.О. ИНФИЦИРОВАННОСТЬ САЛЬМОНЕЛЛАМИ НЕКОТОРЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ В ГРУЗИИ..... | 37 |
| Куготи И.Е., Вепхвадзе Н.Р. РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ РАЧА-ЛЕЧХУМСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ И ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ..... | 40 |
| Матигаишвили Т.Ц., Домианидзе Т.Р., Чичинадзе К.Н., Панцулая И.Н., Хананашвили М.М. ЗНАЧЕНИЕ САМОРЕГУЛЯЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПСИХОГЕННОГО СТРЕССА ДО ФОРМИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС | 44 |
| Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Квачадзе И.Д., Бекая Г.Л. ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ЗАДЕРЖКЕ ПРИБАВКИ МАССЫ НОВОРОЖДЕННЫХ, ВЫЗВАННОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)..... | 49 |
| Месхели М.Б., Антелава Н.А., Бақуридзе А.Д., Беришвили Э.Р., Пачқориа К.З. АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕРБЕРИНА И ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРЫ PHELLODENDRON LAVALEI, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС | 53 |

| | |
|---|----|
| Месхели М.Б., Антелава Н.А., Бакуридзе А.Д., Гонгадзе М.В., Окуджава М.В. ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕРБЕРИНА И ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРЫ PHELLODENDRON LAVALEI, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС | 61 |
| Мехралиева С.Дж. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И НОРМИРОВАНИЕ КАЧЕСТВА ГРАНУЛ «GLYSOCAL» | 68 |
| Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобиани И.Б. ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА ИЗ КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА И ЕГО ДЕЙСТВИЕ В ФОРМЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ | 73 |
| Sujashvili R., Bakuradze E., Modebadze I., Dekanoidze D., Qirikashvili I. IN VIVO INVESTIGATION OF EXTRACELLULAR UBIQUITIN EFFECT ON LIVER HISTOARCHITECTONICS..... | 77 |

НАУКА

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ
У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Арутюнян Л.Р., Тер-Погосян З.Р., Джагацпанян Н.Г., Каралян З.А.

Национальный центр онкологии им. В.А. Фанарджяна, Ереван, Армения

Имеющиеся на сегодняшний день данные литературы о закономерностях секреции про- и противовоспалительных цитокинов при онкологических заболеваниях весьма разнообразны и противоречивы, что объясняется сложностью интерпретации полученных различными авторами данных [1,3,10,11]. Известно, что опухолевые клетки могут быть источником продукции различных цитокинов, в том числе и интерлейкинов [2,4,6,7,12]. При этом многие опухолевые клетки экспрессируют и рецепторы к различным цитокинам, которые могут вызывать усиление собственного роста [8,9,13,14]. В крови онкологических больных появляются также различные ингибиторы как продукции цитокинов, так и их активности [1,5]. Таким образом, цитокины могут явиться потенциальными новыми сывороточными маркерами таких патологий как злокачественные новообразования. В настоящее время сывороточные уровни тех или иных цитокинов у больных различными онкологическими заболеваниями при наличии неудаленной опухоли не могут служить надежным ориентиром ни для оценки тяжести течения, ни для назначения терапии, так как данных для их правильной интерпретации недостаточно [8,9], поэтому правильное понимание механизмов цитокинового синтеза, по всей вероятности, предоставит новые возможности для его избирательной коррекции.

В аспекте вышеизложенного, целью данного этапа исследования явилась оценка уровня некоторых про- и противовоспалительных цитокинов как дополнительного критерия адекватной иммунодиагностики у больных злокачественными опухолями головного мозга.

Материал и методы. Наблюдались 17 больных с гистологически верифицированным диагнозом злокачественных новообразований головного моз-

га и мозжечка, госпитализированных в отделении нейроонкологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Республики Армения в период с апреля по декабрь 2010 г. Среди них было 10 женщин и 7 - мужчин, в возрасте от 39 до 57 лет, средний возраст - $48,3 \pm 11,2$, средняя продолжительность госпитализации - $20,2 \pm 5,4$ суток. По гистологической классификации опухолей больные были распределены в следующие группы: глиобластома - 7, анапластическая астроцитомы - 8, медуллобластома - 2. Все больные получали комплексное лечение - хирургическое, химиотерапию и адъювантный курс лучевой терапии. Операции проводились под общей анестезией. Показатели общего состояния больных при поступлении оценивались по шкале Карноффского, находились в перелах 40-80%.

Из сопутствующих заболеваний у 4 больных отмечался сахарный диабет, у двух - гепатит В, и у одного - калькулезный холецистит.

6 (35%) больным была проведена ИВЛ продолжительностью $8 \pm 4,2$ дней, инфузионная терапия (изотоническими, коллоидными растворами), при необходимости назначалась антибактериальная терапия.

У 17 больных опухолями головного мозга (ОГМ) и 21 практически здорового донора исследованы сывороточные уровни, а также способность к продукции *in vitro* интерферонов (ИФН) альфа и фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа, интерлейкинов (ИЛ) -4, -6, -8, и рецепторного антагониста рИЛ-1. Исследование цитокинового статуса проводилось при поступлении (на 1-2 сутки) и неделю спустя после окончания лечения.

Для определения способности к продукции изучаемых цитокинов. выделенные из периферической крови лимфоциты в концентрации 2 млн/мл культивиро-

вали в среде RPMI-1640 10% эмбриональной телячьей сывороткой и фитогемагглютинином (ФГА) в дозе 10 мкг/мл в течение 72 часов. Полученные супернатанты до тестирования хранили при -20°C.

Концентрацию цитокинов в сыворотках крови и в культуральной жидкости оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа посредством наборов «Diacclone» (France) и ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск (Россия).

Определялись среднее арифметическое вариационного ряда (M), средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$), достоверность различий параметров определяли по критерию Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным результатам, исходные уровни изучаемых цитокинов у большинства пациентов (78%), за немногим исключением (раИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8) превышали норму, полученные данные представлены на рис. 1.

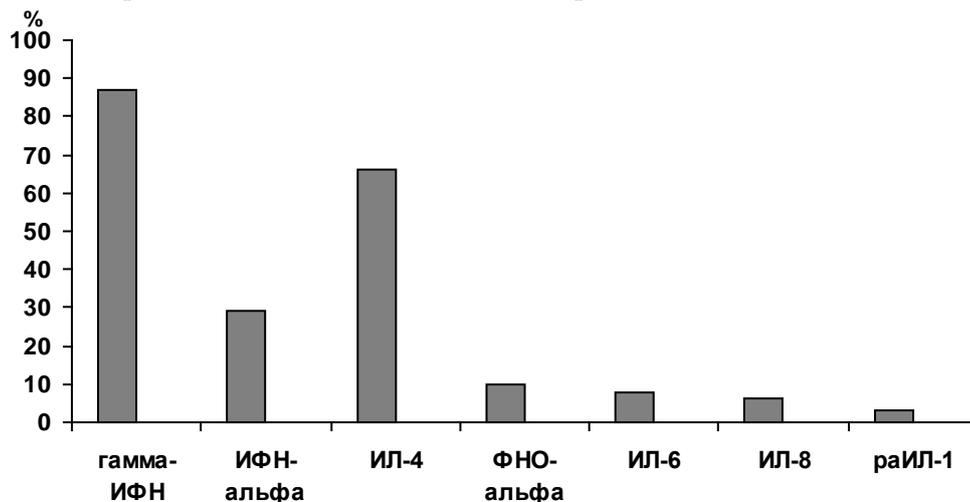


Рис. 1. Процент больных с изначально повышенными сывороточными уровнями изучаемых цитокинов

Согласно полученным результатам, сывороточные концентрации ИФН-гамма, ФНО-альфа и ИЛ-4 у больных до начала лечения были достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,01$), оставаясь примерно на том же уровне и после лечения. Несколько повышенным у больных ОГМ по сравнению со здоровыми лицами ($t=1,8$)

в течение всего периода наблюдения оказалось содержание ИФН-альфа. Уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и раИЛ-1 до лечения находились в пределах нормы (за исключением 2-х случаев повышения сывороточных концентраций раИЛ-1 и одного – ИЛ-6), оставаясь неизменными к концу обследования (таблица).

Таблица. Сывороточные уровни цитокинов у больных ОГМ до и после лечения, ($M \pm m$)

| Цитокины (pg/ml) | Больные ОГМ (n=17) | | Здоровые (n=21) | N |
|------------------|--------------------|---------------|-----------------|-------|
| | До лечения | После лечения | | |
| ИФН-гамма | 87,2±19,6* ** | 50,9±15,2 | 22,8±6,5 | <25 |
| ИФН-альфа | 55,4±18,3** | 60,7±19,7 | 20,6±6,1 | <25 |
| ИЛ-4 | 74,2±21,4** | 67,6±16,8 | 21,1±5,5 | <20 |
| ИЛ-6 | 6,1±1,2 | 5,7±1,7 | 4,3±1,5 | <12,4 |
| ИЛ-8 | 5,2±0,9 | 6,3±1,7 | 26,6±9,1 | <30 |
| ФНО-альфа | 3,9±0,5** | 2,1±0,4 | 0,7±0,2 | <0,5 |
| раИЛ-1 | 126,8±33,7 | 119±28,1 | 96,2±30,7 | <1000 |

примечание: * - разница между показателями до и после лечения достоверна;

** - разница по сравнению со здоровыми донорами достоверна;

N - референсные значения, указанные в наборах

Показатели индуцированной *in vitro* продукции изучаемых цитокинов в определенной степени коррелировали с их сывороточными уровнями; выявлено достоверное повышение *in vitro* выработки ИФН-гамма ($210,7 \pm 35,6$ пкг/мл), практически не снижающееся к концу лечения ($180,4 \pm 27,8$ пкг/мл). При этом у большинства больных (62,5%) отмечена способность к гиперпродукции ИФН-гамма. Что касается остальных цитокинов нарушений их выработки *in vitro* не отмечено (рис.2).

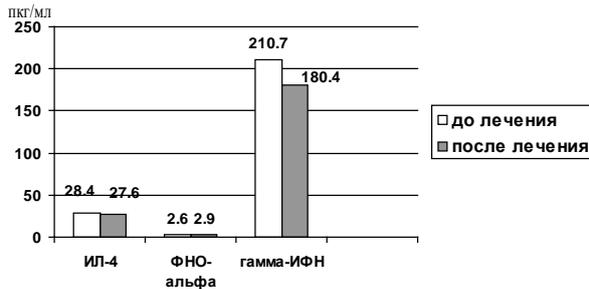


Рис. 2. ФГА-индуцированная продукция некоторых цитокинов до и после лечения больных ОГМ

Гиперпродукция *in vitro* ИФН-гамма наблюдалась у 61% больных, низкая продукция – у 28% больных и лишь в 11% случаев эти показатели находились в пределах нормы (рис. 3).

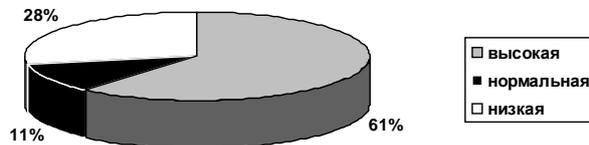


Рис.3. ФГА-индуцированная продукция ИФН-гамма у больных ОГМ

Согласно полученным данным, у больных злокачественными опухолями головного мозга выявлены нарушения как сывороточных уровней, так и продукции изучаемых цитокинов. Исходные уровни изучаемых цитокинов превышали норму у большинства пациентов, наиболее значимым у этих больных было повышение ФГА-индуцированной продукции ИФН-гамма, не снижающееся к концу лечения.

Несколько повышенным у больных злокачественными ОГМ по сравнению со здоровыми лицами оказалось содержание ИФН-альфа. Сывороточные концентрации ИЛ-4 у больных до начала лечения были достоверно выше, чем у лиц контрольной группы, оставаясь примерно на том же уровне и после лечения. Уровни рИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8

у больных до лечения находились в пределах нормы, оставаясь неизменными к концу обследования.

Таким образом, у больных злокачественными опухолями головного мозга выявлены нарушения как сывороточных уровней, так и продукции изученных цитокинов. Наиболее значимым у этих больных было повышение ФГА-индуцированной продукции ИФН-гамма, не снижающееся к концу лечения. Эти показатели могут явиться дополнительным критерием иммунодиагностики в динамическом лабораторном контроле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благовещенский С.В., Винницкий Л.И., Черепашина Н.Е. с соавт. Интракраниальные гнойно-воспалительные процессы: особенности иммунопатологии и их патогенетическая и клиническая оценка. Аллергология и иммунология 2005; 6 (20): 145.
2. Быковская Е.Ю., Швыдченко И.М., Роменская В.А., Капранова Н.П., Нестерова И.В. Особенности интерлейкин-8 продуцирующей способности нейтрофильных гранулоцитов в норме и при патологии. Аллергология и иммунология 2009; 10 (1): 32.
3. Зозуля Ю.А., Малышева Т.А. Гистобиологические особенности опухолей нервной системы и современные направления их лечения. Здоров'я України 2008; 17(1):48-49.
4. Окунева О.С., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б., Дебянова И.М., Моргун А.В. Исследование маркеров клеток нейрональной и глиальной природы при перинатальном поражении ЦНС. Аллергология и иммунология 2009; 10 (1): 50.
5. Abbas A.K., Lichtman A.H. Les bases d'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier SAS: 2005; 299.
6. Blay J.-Y. Multiple roles of endogenous cytokines in human cancer. Biologie de tumeurs 2001; 250.
7. Fuhrmann-Benzarein E.M., Rubbia-Brandt L.M. - Elevated levels of angiogenic cytokine in the plasma of cancer. Intern. J. Cancer 2000; 85: 40-45.
8. Fukao T., Matsuda S., Koyasu Sh. Synergistic effects of IL-4 and IL-18 on IL-12-dependent IFN- γ production by dendritic cells. The J. of Immunol. 1999; 164 (1): 64-72.
9. Lee BN, Dantzer R, Langley KE, Bennett GJ, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, Miller AH, Payne R, Reuben JM, Wang XS, Cleeland CS. A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. Neuroimmunomodulation 2004; 11(5), 279-92.
10. Litofsky NS, Farace E, Anderson F Jr, Meyers CA, Huang W, Laws ER Jr; Glioma Outcomes Project

Investigators. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery* 2004; 54(2): 358-367.

11. Meyers CA, Hess KR. Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro-oncol.* 2003; 5(2): 89-95.

12. Taberero J., Brana I., Dienstmann R., Rodon J. Biomarkers in early drug development. 22-nd Intern. Congress on Anti-Cancer treatment. Paris, 1-th-4-th February 2011; 53-54.

13. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud P The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788: 842-857.

14. Yee C., Greenberg P. Modulating T-cell immunity to tumours: new strategies for monitoring T-cell responses. *Nature review Cancer* 2002; 2: 409-419.

SUMMARY

CYTOKINE REGULATION IN PATIENTS WITH BRAIN TUMOURS

Haroutunian L., Ter-Pogossian Z., Jagatspanian N., Karalyan Z.

National Center of Oncology after V.A. Fanardjian, Yerevan, Armenia

The aim of the study was to investigate serum levels, as well as the ability to produce *in vitro*, some pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with brain tumours (BT). Serum concentrations of IFN-gamma, IFN-alpha, TNF-alpha, IL-4, IL-6, IL-8, and RA IL-1 were determined in 17 patients with brain tumours, and in 21 healthy donors. The results showed that baseline levels of cytokines studied was above normal in most patients (78%) had the highest rates of IFN-gamma. During the whole observation period, slightly higher in patients compared with healthy individuals ($t=1,8$) was the content of IFN-alpha. Serum concentrations of IL-4 in patients before treatment were significantly higher than in control group ($p<0,01$), remaining at about the same level, and after treatment. Levels of Rail-1, IL-6 and IL-8 in patients before treatment were within normal limits, while remaining unchanged at the end of the survey. Indicators induced *in vitro* production of cytokines studied to some extent correlated with their serum levels. Hyperproduction *in vitro* IFN-gamma was observed in 61% of patients, low production - 28% of patients, and only in 11% of cases, these figures were within normal limits.

In patients with malignant brain tumors were identified violations of serum levels and production of cytokines studied. The most significant was the increase of PHA-induced production of IFN-gamma, which was not reduced by the end of treatment. High serum and, in particular, PHA-induced levels of IFN-gamma at the end of treatment may be recommended as an additional criterion for immunodiagnosis in a dynamic laboratory monitoring.

Key words: pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, brain tumours, serum levels.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Арутюнян Л.Р., Тер-Погосян З.Р., Джагацпаниан Н.Г., Каралян З.А.

Национальный центр онкологии им. В.А. Фанарджяна, Ереван, Армения

Целью исследования явилось изучение сывороточных уровней, а также способности к продукции *in vitro*, некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у больных опухолями мозга - гамма-ИФН, ФНО-альфа, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, рИЛ-1 и ИФН-альфа у 17 больных опухолями головного мозга и у 21 здорового донора. Согласно полученным результатам, исходные уровни изучаемых цитокинов у большинства пациентов (78%) превышали норму, наиболее высокими были показатели ИФН-гамма. В течение всего периода наблюдения несколько повышенным у больных по сравнению со здоровыми лицами ($t=1,8$) оказалось содержание ИФН-альфа. Сывороточные концентрации ИЛ-4 у больных до начала лечения были достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($p<0,01$), оставаясь примерно на том же уровне и после лечения. Уровни рИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных до лечения находились в пределах нормы, оставаясь неизменными к концу обследования. Показатели индуцированной *in vitro* продукции изученных цитокинов в определенной степени коррелировали с их сывороточными уровнями. Гиперпродукция *in vitro* ИФН-гамма наблюдалась у 61% больных, низкая продукция – у 28% больных, и лишь в 11% случаев эти показатели находились в пределах нормы.

Таким образом, у больных со злокачественными опухолями головного мозга выявлены нарушения как сывороточных уровней, так и продукции изученных цитокинов. Наиболее значимым у этих больных было повышение ФГА-индуцированной продукции ИФН-гамма, не

снижающееся к концу лечения. Высокие сывороточные и, в особенности, ФГА-индуцированные уровни ИФН-гамма, не снижающиеся к концу лечения, могут явиться дополнительным критерием иммунодиагностики в динамическом лабораторном контроле.

რეზიუმე

ციტოკინების რეგულაციის მაჩვენებლების შეფასება
თავის ტვინის სიმსივნით ავადმყოფთა შორის

ლ. არუთინიანი, ზ. თერ-პეტროსიანი, ნ. ჯაგა-ცხანიანი, ზ. კარალიანი

ვა. ფანარჯიანის სახ. ონკოლოგიის ერივნული ცენტრი, ერევანი, სომხეთი

შრომის მიზანს წარმოადგენდა შრატისმიერი I და II ტიპის ძირითადი მედიატორების რაოდენობრივი განსაზღვრა და მათი *in vitro* პროდუქციის უნარის შესწავლა თავის ტვინის სიმსივნით დასნეულებულ პირთა შორის უჯრედული ან ჰუმორული გზით განვითარებული იმუნური პასუხის დაზუსტებისათვის. ჩატარდა გამა-ინტერფერონის (გამა-იფნ), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (სნფ), ინტერლეიკინების (ილ) - ილ-4, ილ-6, ილ-8 და ინტერფერონ-ალფას (ინფ-ალფა) განსაზღვრა თავის ტვინის სიმსივნით დაავადებულ 17 პაციენტსა (ძირითადი ჯგუფი) და 21 ჯანმრთელ დონორთა (საკონტროლო ჯგუფი) შორის იმუნოფერმენტული ანალიზის (იფა) მყარფაზური მეთოდით, «Diacclone»-ს (საფრანგეთი) და სს “ვექტორ-ბესტ” (ნოვოსიბირსკი) ნაკრებთა მეშვეობით.

შესწავლილი ციტოკინების საწყისი დონე ძირითადი ჯგუფის უმრავლესობას (78%) მომატებული აღმოჩნდა, განსაკუთრებით მაღალი დონით გამოირჩეოდა იფნ-გამას მაჩვენებელი; გამოვლინდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით რამდენადმე მაღალი, თუმცა სტატისტიკურად არასარწმუნო ($t=1,8$), იფნ-ალფას მაჩვენებელი, რაც მთელი დაკვირვების მანძილზე უცვლელი რჩებოდა, ილ-4 შრატისმიერი კონცენტრაციები ავადმყოფთა

შორის მკურნალობის დაწყებამდე სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა კონტროლთან შედარებით ($p<0,01$) და თითქმის ამავე დონეზე რჩებოდა; მკურნალობის დასრულების შემდეგაც. ილ-1, ილ-6 და ილ-8 კონცენტრაციები მკურნალობის დაწყებამდე ძირითადი ჯგუფის ყველა ავადმყოფს ნორმის ფარგლებში აღმოჩნდა და არ შეცვლილა გამოკვლევების ბოლომდე. შესწავლილი ციტოკინების *in vitro* პროდუქციის მაჩვენებლები გარკვეული კორელაციით ხასიათდებოდნენ შრატში მათი შემცველობის დონესთან. ინფ-გამა ჰიპერპროდუქცია *in vitro* აღენიშნა ავადმყოფთა 61%-ს, მცირე პროდუქცია – 28%-ს, ხოლო ნორმის ფარგლებში - 11%-ს.

ავტორთა დასკვნით, გამოვლენილ დარღვევათა შორის განსაკუთრებით ყურადსაღებია ფემ-გლუტინინ (ფგა)-ინდუცირებული იფნ-გამა პროდუქციის მატება, რომელიც მკურნალობის ბოლომდე არ მცირდება. შრატისმური მაღალი, განსაკუთრებით კი ფგა-ინდუცირებული იფნ-გამას მაჩვენებლები, რომლებიც მკურნალობისას შემცირებას არ ექვემდებარებიან, შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს დინამიკური ლაბორატორიული კონტროლის დამატებით კრიტერიუმად – როგორც იმუნური დიაგნოსტიკის, ასევე იმუნური თერაპიის პროცესში მონიტორინგისათვის.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МНОГОСЛОЙНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ЗАКРЫТЫХ ТРАВМАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Немсадзе Г.Ш., Урушадзе О.П., Тохадзе Л.Т., Кипшидзе Н.Н.

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

Закрытая травма брюшной полости (ЗТБП) является частой причиной летальных исходов во всех возрастных группах [9]. Из них 10% вызваны осложнениями закрытых травм живота [4].

Механизм травмы может вызвать другие, сочетанные повреждения, которые могут отвлечь внимание врача от потенциально опасного для жизни повреждения органов брюшной полости [11].

Закрытая травма брюшной полости часто вызывает сильные и острые боли вследствие обширного повреждения органов, нервных окончаний, сосудов, мышц, кожи и костной системы.

Травма может охватывать брюшной щит; не исключено частичное или полное повреждение паренхиматозных органов брюшной полости (рис. 1), отёк органов, ишемия и растяжение [4].

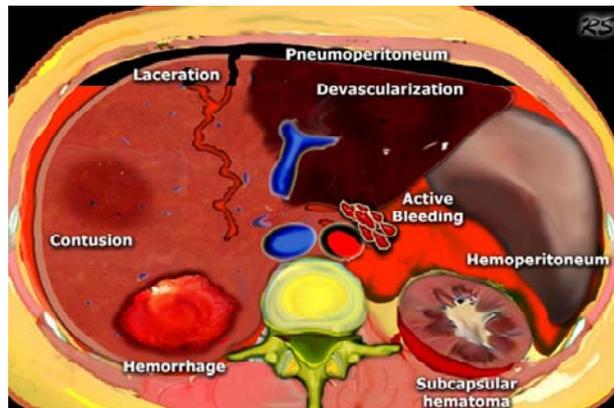


Рис. 1. Схематическое отображение органов брюшной полости

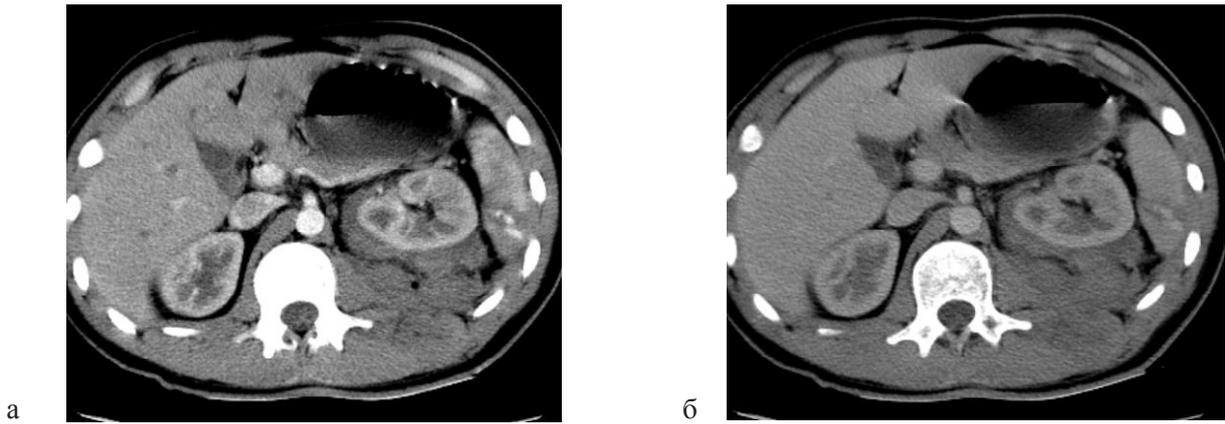
Стабильность гемодинамики является основным показанием к проведению современного радиологического обследования. При этом компьютерная томография (КТ) является избирательным и самым востребованным методом обследования при закрытых травмах живота [12].

КТ ангиография позволяет своевременно и точно провести диагностику травматических повреждений магистральных и периферических кровеносных сосудов и с успехом конкурирует с методом «артериографии», которая является «золотым стандартом» при диагностике травм сосудов [7,13].

Закрытая травма брюшной полости происходит вследствие прямого удара, резкого торможения или ускорения.

В практике встречаются следующие повреждения отдельных органов брюшной полости:

- 1) повреждение брюшной аорты (расслоение, тромбическая окклюзия, ложная аневризма, разрыв); разрыв аорты происходит редко – в 4% случаев [7];
- 2) повреждение селезенки (25-60%), изолированное повреждение селезенки встречается в 25% случаев [2], (рис. 2 а,б).



*Рис. 2. Повреждение селезенки: а) артериальная фаза; б) паренхиматозная фаза.
Выявляются ретроперитонеальная и паранефральная гематомы*

3. Повреждение печени (3-12%) занимает второе место и, как правило, сопутствует повреждениям других органов [1], (рис. 3 а,б).

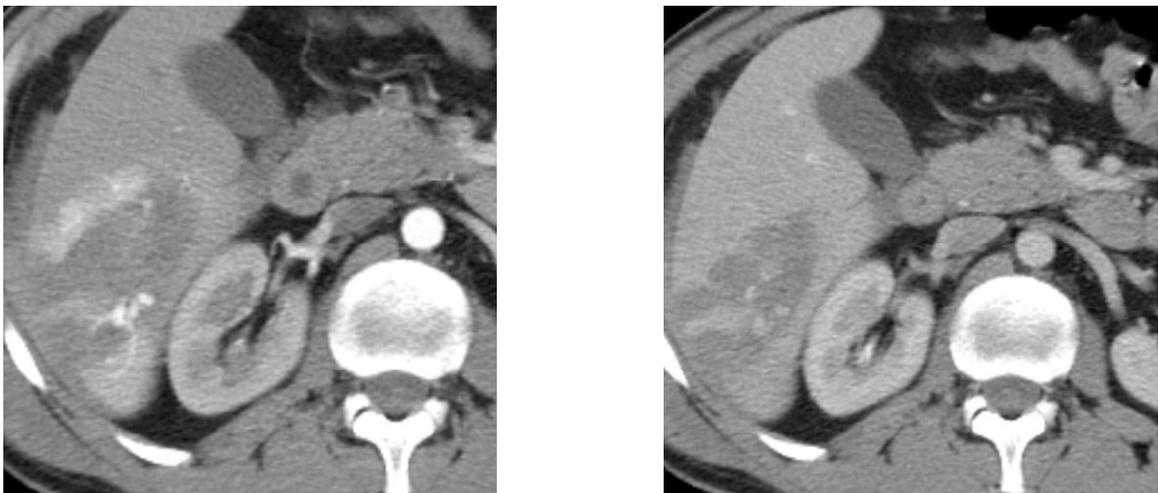


Рис. 3. Повреждение печени: а) артериальная фаза, б) паренхиматозная фаза

4. Повреждение поджелудочной железы встречается редко (1-2%) и почти всегда является сочетанным (рис. 4) [3].



Рис. 4. Повреждение поджелудочной железы, артериальная фаза

5. Повреждение почек происходит в 8-10% случаев [2], (рис. 5).



Рис. 5. Повреждение правой почки.
а) без контрастного вещества;
б) артериальная фаза;
в) паренхиматозная фаза

6. Повреждение надпочечника отмечается в 25% случаев и часто сопровождается поражением других органов грудной и брюшной полостей [6,12].

7. Повреждение кишечника происходит приблизительно в 5% случаев [5].

Диагностика закрытой травмы брюшной полости базируется на комплексной оценке данных клинического, лабораторного и инструментального обследований.

Современным достижением лучевой диагностики принято считать многослойную компьютерную томографию, которая характеризуется высокой разрешающей способностью при трехмерной реконструкции, позволяющей получить подлинную картину распространенности патологического процесса.

Целью данного исследования явилось определение диагностических возможностей спиральной компьютерной томографии при закрытых травмах брюшной полости.

Материал и методы. Работа основана на анализе результатов обследования 84 пациентов, отобранных из 256 больных, поступивших в Центральную университетскую клинику им. акад. Н. Кипшидзе с мая 2007 по январь 2009 г.г. с клиническими признаками закрытой травмы живота и со стабильной гемодинамикой (основная группа). 148 пациентов из 256 (57,8%) были немедленно прооперированы, 24 (9,3%) пациентам проведена конвенционная рентгенография таза, выполнены ультразвуковое обследование и лабораторные анализы, а после консультации с хирургами они были помещены в наблюдательный блок для наблюдения.

Все пациенты основной группы были обследованы на 64- и 16-слойных компьютерных томографах «LightSpeed VCT» и «BrightSpeed» (производство фирмы «GE», США).

Пациентам была проведена КТ ангиография с использованием контрастного вещества. 28 (33,3%) из 84 пациентов были женского пола, 56 (66,6%) - мужского. Возраст колебался в пределах от 17 до 64 лет.

При обследовании внимание обращалось на контуры органов и кровеносных сосудов, гомогенность паренхимы и жировых тканей, прилегающих к органам, анатомию ретроперитонеума и наличие экстравазации, а в более поздней фазе обследования – на контуры лоханок почек и мочеточников.

Результаты и их обсуждение. В основной группе (n=84) пациентам проведено КТ обследование. 82 (97,6%) пациентам был поставлен адекватный диагноз, что было подтверждено дальнейшим хирургическим вмешательством и клиническим наблюдением. В одном (1,2%) случае был поставлен диагноз, который не подтвердился впоследствии, и одному пациенту он был поставлен ошибочно.

Среди 82 пациентов с подтвержденным диагнозом в 27 (32,9%) случаях выявлена травма селезенки, травма печени – в 20 (24,4%), травма почек – в 31 (37,8%), надпочечника – в 2 (2,4%), в одном (1,2%) повреждение кишечника и в одном (1,2%) случае - повреждение поджелудочной железы. В этой группе пациентов травмы брюшной аорты нами не обнаружены.

Анализ обследования был основан на первичных и реконструкционных (0,6 мм и 1,25 мм) аксиальных срезах, а также 3D и мультипланарных реконструкциях. Обследования проводились в “Standart” и “Bone Plus” режимах. Осмотрены как мягкие ткани, так и костные структуры.

Полученные снимки, по качеству визуализации, нами были оценены по 4-х бальной шкале: 1 балл - недиагностируемые; 2 балла - сомнительно положительные; 3 балла - хорошие; 4 балла - отличные.

1. По качеству, недиагностируемые кадры не позволяют дифференцировать анатомические структуры.
2. Качество неплохое, однако на кадрах присутствуют артефакты, вызванные движением и дыханием пациента, а также артефакты, вызванные металлическими частицами или костями.
3. Хорошие – частично нечеткие, с малым присутствием артефактов.
4. Отличные – это очень четкие кадры, без всяких артефактов, внеанатомические структуры проявляются четко.

Проведенные нами обследования были оценены следующим образом: из 84-х обследований 1 балл – 0; 2 – 5; 3 – 65; 4 балла – 14.

При рассмотрении результатов КТ и историй пациентов, нами была оценена специфика разных протоколов, разработанных для 64- и 16-слойных КТ.

Среди 84-х пациентов с политравмой при КТ обследовании, у 82 было точно дифференцировано повреждение органов и систем, у двух - диагностировано черепно-мозговое повреждение и повреждение лицевых костей, грудной клетки и позвоночника, при этом у одного из них невозможно было точно дифференцировать субкапсулярную гематому селезенки ввиду наличия артефактов, вызванных металлическим держателем, наложенным на верхний левый сустав; у второго повреждение печени установлено точно, однако затруднение возникло при диагностике поврежденного правого надпочечника, ввиду обширной ретроперитонеальной гематомы.

Исходя из вышеизложенного, чувствительность применяемого нами метода при данных обследованиях составила 98%, специфичность – 97%, точность - 98%.

Многослойная КТ, по сравнению с однослойной имеет следующие преимущества: затрата значительно меньшего времени на обследование, покрытие больших объемов исследуемой области, проведение КТ ангиографии с применением меньшего количества контрастного вещества.

Пролонгированное время обследования и, соответственно, задержка пациента являются значительной помехой в широком использовании однослойной КТ при множественных повреждениях, которыми часто сопровождаются закрытые травмы брюшной полости.

Новые исследования Ptak et al [8] показывают, что многослойная КТ, в сравнении с одноконтрастным компьютерным томографом, сокращает время от 15 до 3 факторов.

Основным преимуществом многослойного КТ сканера является способность дальнейшей обработки разносторонней базы данных; для вторичной реконструкции картины возможно ис-

пользовать различную толщину слоя и интервала. Новые мощные компьютеры, которыми оснащены современные многослойные КТ, за короткое время позволяют обработать и воссоздать как аксиальные, так и 3D мультипланарные реконструкции изображения.

64- и 16-слойная MDCT дает возможность оценить органы брюшной полости, магистральные и кровеносные сосуды сравнительно малого калибра, мягкие ткани, структуры костей, которые основываются только на данных КТ.

Качество вторично реконструированных данных при исследованиях кровеносных сосудов было оценено как отличное (4 балла) - как при аксиальной, так и при 3D и мультипланарной реконструкции.

Следует подчеркнуть, что при использовании разработанного нами протокола политравмы для MDCT были обнаружены все основные и второстепенные по значимости повреждения, за исключением одной субкапсулярной гематомы селезенки и одного травматического повреждения надпочечника (подтверждено интраоперационно).

Результаты проведенных исследований позволяют заключить о значимой информативности многослойной КТ в отделениях скорой и неотложной помощи, так как она обеспечивает своевременное и точное определение повреждения за максимально короткое время, адекватный выбор тактики лечения и снижение числа посттравматических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brooks A., Shukla A., Beckingham I. Pancreatic trauma. *Trauma* 2003; 5(1): 1-8.
2. Daly K.P., Ho C.P., Persson D.L., Gay S.B. Traumatic retroperitoneal injuries: review of multidetector CT findings *radio graphics* 2008; 28(6): 1571-1590.
3. Gothi R., Bose N.C., Kumar N. Ultrasound demonstration of traumatic fracture of the pancreas with pancreatic duct disruption. *Clinical radiology* 1993; 47 (6): 434-435.
4. Ledbetter S., Smithus R. Abdominal trauma: role of CT. www.radiologyassistant.nl 2-7-2007.
5. Linsenmaier U., Wirth S., Reiser M., Korner M. Diagnosis and classification of pancreatic and duodenal injuries in emergency radiology. *Radio Graphics*

2008; 28(6): 1591-1602.

6. Mehrazin R., Derweesh I., Kincade M., Thomas A., Gold R., Wake R. Adrenal trauma: elvis presley memorial trauma center experience. *Urology* 2010; 70(5): 851-855.
7. Peng P.D., Spain D.A., Tataria M., Hellnger J.C., Rubin G.D., Brundage S.I. CT angiography effectively evaluates extremity vascular trauma. *The American Surgeon* 2008; 74(2): 103-107.
8. Ptak T, Rhea JT, Novelline RA. Experience with a continuous, single-pass whole-body multidetector CT protocol for trauma: the three-minute trauma CT scan. *Emerg Radiol* 2010; 8:250 -256.
9. Richardson J, Salomone JA. Blunt abdominal trauma, in Keim et al. *Emerg Radiol*. 2004;10(6):289-95.
10. Rignault D.P. Abdominal trauma in war. *World J. Surg.* 2008; 16: 940-946.
11. Salomone JA, Salomone JP. Blunt Abdominal Trauma. *Emergency Physicians Monthly* 2005;6:1,6-7.
12. Shanmuganathan K. Penetrating torso yrauma: triple-contrast helical CT in peritoneal violation and organ injury: a prospective study in 2001 patients. *J Radiology* 2004; 231:775-784.
13. Shilling T.A., Gay S.B., Wurth R.J. University of Virginia: 2006. <http://www.med-ed.virginia.edu/courses/rad/abdtrauma/index.html>
14. Soundappan S.V.S., Lam A.H., Cass D.T. Traumatic adrenal haemorrhage In children. *ANZ Journal of Surgery* 2006; 76 (8): 729-731.

SUMMARY

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF MULTILAYER COMPUTER TOMOGRAPHY IN BLUNT ABDOMINAL TRAUMA

Nemsadze G., Urushadze O., Tokhadze L., Kipshidze N.

N. Kipshidze Central University Clinic, Tbilisi, Georgia

The purpose of our study was to determine MDCT diagnostic possibility in blunt abdominal trauma. Our work was based on MDCT results of 84 blunt abdominal trauma patients with stable hemodynamic status (28 (33,3%) female and 56 (66,6%) male). Age ranges from 17 up to 64 years. The CT scan showed obvious organ and system injuries in 82 poly-trauma patients. Injuries of craniocerebral region, also of facial bones, chest and spine were determined in two patients; in

one of which, however, it was not possible to differentiate subcapsular spleen hematoma accurately because of left upper joint metallic holder artifacts. In second patient the liver injury was accurately diagnosed, but there were visualization problems caused by the massive retroperitoneal hematoma from right adrenal gland injury.

The investigation showed that sensitivity of CT scan

data was 98%, specificity - 97% and accuracy rate-98%. All above mentioned clearly states the importance of MDCT in the emergency department. MDCT ensures precise diagnosis in maximally short period of time and thereby helps to choose proper treatment and decreases post-traumatic complications.

Key words: multilayer computer tomography, blunt abdominal trauma, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МНОГОСЛОЙНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ЗАКРЫТЫХ ТРАВМАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Немсадзе Г.Ш., Урушадзе О.П., Тохадзе Л.Т., Кипшидзе Н.Н.

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

Целью данного исследования явилось определение диагностических возможностей спиральной компьютерной томографии при закрытых травмах брюшной полости.

Работа базируется на результатах использования спиральной компьютерной томографии у 84 больных с закрытой травмой брюшной полости и стабильной гемодинамикой.

28 (33,3%) из 84 пациентов были женского пола, 56 (66,6%) - мужского. Возраст колебался в пределах от 17 до 64 лет. Среди 84 пациентов с политравмой у 82 при КТ обследовании было точно дифференцировано повреждение органов и систем; у двух пациентов было установлено черепно-мозговое повреждение и повреждение лицевых костей, грудной клетки и позвоноч-

ника: у одного из них невозможно было точно дифференцировать субкапсулярную гематому селезенки ввиду артефактов, вызванных металлическим держателем, наложенным на верхнем левом суставе, у второго пациента выявлено повреждение печени; затруднение возникло при диагностике поврежденного правого надпочечника ввиду обширной ретроперитонеальной гематомы. Чувствительность применяемого нами метода при проведенных исследованиях составила 98%, специфичность – 97%, точность - 98%. Полученные данные позволяют заключить о значимой роли многослойной КТ в своевременном и точном определении повреждений за максимально короткое время, что обеспечивает выбор правильной тактики лечения и, соответственно, снижение показателей посттравматических осложнений.

რეზიუმე

მრავალშრიანი კომპიუტერული ტომოგრაფიის დიაგნოსტიკური შესაძლებლობანი მუცლის ღრუს დახურული ტრავმის შენთხვევაში

გ. ნემსაძე, ო. ურუშაძე, ლ. თოხაძე, ნ. ყიფშიძე

ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მრავალშრიანი სპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფიის როლის და ადგილის განსაზ-

ღვრა, მისი სადიაგნოსტიკო ეფექტურობის შეფასება მუცლის ღრუს დახურული ტრავმის მქონე პაციენტების რადიოლოგიურ დიაგნოს-

ტირებაში. შრომას საფუძვლად დაედო 84 ავადმყოფის სპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფიის შედეგების ანალიზი. ჩვენს მიერ შესწავლილი 84 პაციენტიდან 28 (33,3%) იყო ქალი და 56 (66,6%) – მამაკაცი. ასაკი მერყეობდა 17-დან 64 წლამდე.

პოლიტრავმის მქონე 84 გამოკვლეულ პაციენტებში დაზიანებული ორგანოების ან სისტემების ზუსტი დიფერენცირება მოხდა 82 (97,6%) შემთხვევაში, დანარჩენი ორი (2,3%) პაციენტიდან (ორივე გამოკვლევა შეფასებული იყო 2 ქულით) I-თან ზუსტად განისაზღვრა თავის ტვინის, ქალა სარქველის, სახის ძვლების, გულმკერდის ღრუს ორგანოებისა და ხერხემლის სვეტის დაზიანებები; საეჭვო დარჩა ელენთის სუბკავსულური ჰემატომის შეფასება, ვინაიდან პაციენტს მარცხენა მხარსა და წინამხარზე განლაგებული ჰქონდა მეტალის არტაშანი, რომელიც გვაძლევდა

უხეშ არტეფაქტებს; მეორე პაციენტთან ზუსტად განისაზღვრა ღვიძლის დაზიანება, მაგრამ პრობლემა შეიქმნა მარჯვენა თირკმელზედა ჯირკვალის დაზიანების დიფერენცირებაში ვრცელი რეტროპერიტონული ჰემატომის არსებობის გამო. ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებისა და ავადმყოფობის ისტორიის ჩანაწერების ანალიზის საფუძველზე აღნიშნული მეთოდის მგრძობელობამ შეადგენა 98%, სპეციფიურობამ - 97%, ხოლო სიზუსტემ - 98%.

მიღებული მონაცემები უფლებას გვაძლევს დასკვნისათვის, რომ მრავალშრიანი სპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფია უზრუნველყოფს დაზიანების ზუსტ გამოვლენას დროის მაქსიმალურად მცირე მონაკვეთში, რაც მკურნალობის სწორი ტაქტიკისა და პოსტტრავმული გართულებების მინიმიზაციის საშუალებას იძლევა.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В КРУПНЫХ ГОРОДАХ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Ватанха С.С.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджанская республика

Изучение и сравнительная оценка показателей заболеваемости населения злокачественными новообразованиями в разных странах мира и различных регионах позволяют, наряду с выделением регионов с высоким, средним и низким уровнями заболеваемости, уточнить ведущую роль тех или иных этиопатогенетических факторов в возникновении опухолевого процесса. В связи с этим, исследование особенностей распространения злокачественных новообразований в различных странах и регионах мира, изучение уровня заболеваемости и ее динамики, этиологи-

ческих факторов, а также восполнение комплекса существующих профилактических мероприятий являются наиболее актуальными задачами клинической онкологии; решение вышепоставленных задач позволит разработать эффективные меры противоопухолевой борьбы.

Глобальный рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований очевиден практически во всех странах мира, судя по статистическим материалам и экспертным оценкам Международного агентства

по изучению рака (МАИР, Лион). Данные анализа динамики роста заболеваемости за последние 30 лет свидетельствуют о том, что темп прироста заболеваемости раком превышает таковой мирового населения за этот же период [6].

В настоящее время злокачественные новообразования молочной железы являются самыми распространенными онкологическими заболеваниями среди женщин Европы, Австралии и Северной Америки, причем встречаемость этой формы рака неуклонно растет. В мире ежегодно регистрируется более 1 млн. случаев рака молочной железы (РМЖ). Показатели рака молочной железы лидируют среди причин смертности женщин в возрасте от 35 до 54 лет, варьируя в пределах от 1,5 до 4% [8,9].

По данным Д.Г. Заридзе [5], среднегодовой прирост заболеваемости раком молочной железы в мире приближается к 5,0%.

Из 10 млн. новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых сегодня в мире, 10-12% приходится на молочную железу. За последние 30 лет заболеваемость РМЖ возросла в 2,8 раза и характеризуется неуклонной тенденцией к увеличению [8]. Так, если в 2002 г. показатель заболеваемости РМЖ среди женского населения Азербайджанской республики составил 20,3 на 100 тыс. населения, то в 2006 г. он достиг 22,8 [1], что свидетельствует об ускоренном росте числа больных раком молочной железы, указывая на чрезвычайную актуальность данной проблемы.

По данным Американского национального общего онкологического реестра (NCCN), в США в 2005 году зарегистрировано 211240 новых случаев РМЖ, погибло от РМЖ 40410 женщин. Каждая 28-я женщина в США умирает от РМЖ, а каждая восьмая рискует заболеть. В странах СНГ ежегодно регистрируется 510000 случаев РМЖ [3].

В возникновении рака молочной железы доминирующее значение имеют факторы риска как экзогенного, так и эндогенного характера. За последние несколько десятилетий развитие промышленности и сельского хозяйства, ин-

тенсивная урбанизация, нерациональное природопользование резко усугубили противоречия взаимоотношений между человеком и окружающей средой. В окружающую среду поступает все больше новых продуктов ей чужеродных, порой сильно токсичных для человека, в том числе обладающих канцерогенными свойствами. Часть из них не включается в естественный круговорот и накапливается в биосфере, что приводит к нежелательным последствиям. В воздухе крупных городов, за счет выбросов вредных веществ в атмосферу промышленными предприятиями и автотранспортом, концентрации вредных веществ часто превышают уровни предельно допустимых норм [4].

РМЖ у женщин представляет важнейшую проблему вследствие высоких показателей заболеваемости и смертности. В структуре онкологической заболеваемости женского населения Азербайджанской республики РМЖ занимает I место. Распространенность заболевания неодинакова в различных регионах страны.

Целью настоящего исследования явилось изучение статистики рака молочной железы в крупных городах Азербайджанской республики (состояние онкологической помощи, заболеваемость, смертность) и оценка статистических показателей в динамике.

Материал и методы. Изучалась заболеваемость и смертность больных РМЖ среди женского населения крупных городов Азербайджанской республики (Ширван, Мингечаур, Гянджа, Сумгаит).

Исследовались истории болезни пациентов, находящихся на стационарном обследовании и лечении в Национальном центре онкологии Азербайджанской республики, а также информация, полученная из Управления информатики и статистики Министерства здравоохранения Азербайджанской республики, Государственного статистического комитета, городских и межрайонных онкологических диспансеров.

Проанализированы экстенсивный и интенсивный показатели, количественно отображающие заболеваемость РМЖ, рассчитаны общий коэффициент смертности, коэффициент летальности, а также пятилетняя выживаемость [7].

Изучены четыре крупных промышленных города республики: Ширван, Мингечаур, Сумгаит, Гянджа. Общая численность населения в этих городах составляет свыше 775 тыс., из них 50,7% - лица женского пола.

Результаты и их обсуждение. В структуре за-

болеваемости злокачественными новообразованиями РМЖ среди женщин в вышеперечисленных городах составляет более 20,0% (Ширван – 21,2%, Мингечаур – 22,5%, Сумгаит – 25,4%, Гянджа – 23,8%). Данные 5-летней выживаемости больных раком молочной железы представлены в таблице.

Таблица. Показатели 5-летней выживаемости РМЖ в крупных промышленных городах Азербайджанской республики

| Город | Среди всех случаев злокачественных заболеваний, % | Среди больных раком молочной железы, % |
|-----------|---|--|
| Ширван | 40,5 | 41,4 |
| Мингечаур | 52,1 | 42,6 |
| Сумгаит | 44,8 | 44,2 |
| Гянджа | 59,6 | 55,4 |

Как видно из таблицы, 5-летняя выживаемость как среди больных другими формами злокачественных новообразований, так и среди больных раком молочной железы достаточно высока, что позволяет судить о высоком уровне своевременной диагностики.

Анализ данных заболеваемости выявил, что интенсивный показатель от общего количества больных, состоящих на учете, наиболее высок в Гяндже - как среди всех форм злокачественных новообразований, так и среди лиц с заболеваемостью РМЖ (743,3 и 74,5 на 100 тыс. населения, соответственно).

Наиболее низкие показатели отмечены в Ширване (357,7 и 75,7 на 100 тыс. населения, соответственно).

При расчете общего коэффициента смертности установлены следующие показатели: в Ширване – 0,1, в Мингечауре – 0,04, в Гяндже – 0,08 на 100 тыс. населения.

Как известно коэффициент летальности - величина, указывающая на тяжесть заболевания, которое после установления диагноза заканчивается смертью по истечении определенного периода. Проведенные исследования показали, что наиболее высокий показатель отмечен в Сумгаите, величина которого составила 19,0%; далее, в убывающей последовательности – в Гяндже - 10,9%, Ширване – 7,1%, Мингечауре – 4,2%.

Выводы:

1. В структуре заболеваемости злокачественными

новообразованиями в крупных городах Азербайджанской республики РМЖ женщин занимает первое место; наиболее высокий показатель отмечен в Сумгаите (25,4%).

2. Интенсивный показатель заболеваемости РМЖ женщин, состоящих на учете в Гяндже, составляет 74,5 на 100 тыс. населения.

3. Общий коэффициент смертности относительно низок и варьирует в диапазоне от 0,1 до 0,08 на 100 тыс. населения, а коэффициент летальности - в диапазоне от 7,1 до 19,0%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сəfərov R.C., Mərdanlı F.Ə. Azərbaycan Respublikasında süd vəzisi xərçənginin epidemioloji xüsusiyyətləri. Hesabat. Bakı: 2009; 17.
2. Билгол Р., Бонита Р., Кельстрем Т. Основы эпидемиологии. ВОЗ. Женева: 1994; 27-32.
3. Богатырев В.Н. Значение современных количественных методов исследования в онкологии. Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Современная онкология: достижения и перспективы развития», посвященной 30-летию НИИ онкологии СО РАМН. Томск: 10-11 сентября 2009.
4. Газиев А.Ю. Эпидемиология, медицинские, демографические и социально-экономические аспекты злокачественных новообразований в Азербайджане. Автореф. дисс... док. мед. наук. Баку: 2005; 41.
5. Заридзе Д. Г. Эпидемиология и этиология злокачественных новообразований. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: 2004; 29-85.

6. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. Практическая онкология 2002; 3(1): 6-14.
7. Фель И.И., Ахмедов А.А., Труман Г.Д. Методические указания к практическим занятиям по медицинской статистике, Баку: Издание медицинского института: 1973; 76.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.

- Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность). М: МНИОИ им. П.А. Герцена: 2004; 256.
9. Parkin D., Whelan S., Ferlay J. et all. Cancer incidence in five continents. IARC Scintific Publications 1997; 7(143) 240.
 10. Stewart B., Kleihues P. World cancer report. IARC Press. Lyon: 2003; 351.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF BREAST CANCER IN WOMEN IN MAJOR CITIES OF AZERBAIJAN REPUBLIC

Vatankha S.

National Center of Oncology, Baku, Baku, Azerbaijan Republic

Mamma cancer is the most frequent type of cancer among women and is a leading cause of cancer death among women in Azerbaijan Republic. The prevalence of the disease varies in different regions of the country.

The purpose of this study was to examine statistics of mamma cancer in large areas of Azerbaijan Republic (the state of cancer care, morbidity, mortality) and assessment of statistical indicators in the dynamics. In the structure of malignant tumors mamma cancer in the large cities of Azerbaijan Republic is more

than 20,0% (Shirvan - 21,2%, Mingachevir - 22,5%, Sumgait - 25,4%, Ganja - 23,8%). The highest rate recorded in Sumgait (25,4%). Intensive incidence of mamma cancer among patients registered in the city of Ganja, was 74.5 per 100 thousand population. The overall mortality rate is relatively low and varies in the range 0,1-0,08 per 100.000 population, and case-fatality rate - in the range 7.1 - 19.0%.

Key words: mamma cancer, morbidity, mortality, Azerbaijan.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В КРУПНЫХ ГОРОДАХ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Ватанха С.С.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджанская республика

Рак молочной железы (РМЖ) у женщин представляет важнейшую проблему ввиду высокой заболеваемости и смертности. В структуре онкологической заболеваемости женского населения Азербайджанской республики РМЖ занимает I место. Распространенность заболевания неодинакова в различных регионах страны.

Целью настоящего исследования явилось изучение статистики рака молочной железы в крупных городах Азербайджанской республики (состояние онкологической помощи, заболеваемость, смертность) и оценка статистических показателей в динамике.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак молочной железы в крупных городах Азербайджанской республики составляет более 20,0% (Ширван – 21,2%, Мингечаур – 22,5%, Сумгаит – 25,4%, Гянджа – 23,8%). Наиболее высокий показатель отмечен в Сумгаите (25,4%). Интенсивный показатель заболеваемости раком молочной железы среди больных, состоящих на учете в Гяндже, составляет 74,5 на 100 тыс. населения. Общий коэффициент смертности относительно низок и варьирует в диапазоне 0,1-0,08 на 100 тыс. населения, а коэффициент летальности - в диапазоне 7,1 – 19,0%.

რეზიუმე

აზერბაიჯანის რესპუბლიკის მსხვილ ქალაქებში მცხოვრებ ქალთა შორის სარძევე ჯირკვლის კიბოს ეპიდემიური ასპექტები

ს. ვატანსა

ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანის რესპუბლიკა

ქალთა შორის სარძევე ჯირკვლის კიბო ფრიად მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს ავადობისა და სიკვდილიანობის მაღალი მაჩვენებლების გამო. აზერბაიჯანის რესპუბლიკის ქალთა მოსახლეობაში სარძევე ჯირკვლის კიბოს ონკოლოგიური ავადობის სტრუქტურაში პირველი ადგილი უკავია. დაავადების გავრცელება ქვეყნის სხვადასხვა რეგიონში სხვადასხვაგვარია.

შრომის მიზანს წარმოადგენდა აზერბაი-

ჯანის რესპუბლიკის რაიონებში სარძევე ჯირკვლის კიბოს სტატისტიკის შესწავლა (ონკოლოგიური დახმარების მდგომარეობა, სიკვდილიანობა) სტატისტიკური მაჩვენებლების შეფასებით დინამიკაში.

ავთვისებიანი წარმონაქმნების ავადობის სტრუქტურაში აზერბაიჯანის რესპუბლიკის მსხვილ ქალაქებში სარძევე ჯირკვლის კიბოს მაჩვენებლები აღემატება 20,0% (შირვანში – 21,2%, მინგეჩაურში – 22,5%, სუმგაითში – 25,4%, გიანჯაში – 23,8%). ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი აღინიშნება სუმგაითში – 25,4%. გიანჯაში აღრიცხვაზე მყოფ ავადმყოფ ქალთა შორის სარძევე ჯირკვლის კიბოთი ავადობის ინტენსიური მაჩვენებელი მოსახლეობის ყოველ 100 ათას პირზე 74,5 წარმოადგენს. საერთო სიკვდილიანობის კოეფიციენტი შედარებით დაბალია და ვარიირებს მოსახლეობის ყოველ 100 ათასზე 0,1-დან 0,8-მდე დიაპაზონში, ხოლო ლეტალობის კოეფიციენტი - 7,1-დან 19,0%-მდე.

ЛЕЧЕНИЕ СОДРУЖЕСТВЕННОГО НЕАККОМОДАЦИОННОГО КОСОГЛАЗИЯ

Киколашвили М.Ш., Шенгелия Д.Г., Цомая Л.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Содружественное косоглазие встречается у 1,5-2,5% детей [1,4,7,10]. Расстройство бификсации, обусловленное нервными расстройствами, аметропией и другими причинами, вызывает резкое понижение зрения и, соответственно, затрудняет зрительную деятельность, а косоглазие, как косметический дефект, весьма тяжело переносимо в психологическом отношении [1,6,9].

С этой точки зрения превенция косоглазия, восстановление утраченных зрительных функций, поиск эффективных лечебных методов является актуальной проблемой современной офтальмологии [6].

Согласно литературным данным, по сей день, имеются разногласия касательно тактики лечения косогла-

зия. Одни авторы признают хирургические методы лечения [5], другие, преимущество отдают комплексному лечению - плеоптоортопто-диплоптическому лечению в сочетании с хирургическими методами [2,3,6]. В обоих случаях основным дискуссионным вопросом являются эффективность этих двух методов лечения и оптимальный возраст для хирургического вмешательства.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явились сравнительная оценка хирургического и комплексного пре- и постоперативного плеоптоортоптодиплоптического лечения неаккомодационного содружественного внутреннего косоглазия и определение оптимального возраста для проведения хирургической коррекции косоглазия.

Материал и методы. 75 пациентам с диагнозом содружественного неаккомодационного внутреннего косоглазия в возрасте от 2 до 10 лет проводили ретроспективное и перспективное когортное исследование. Пациенты были подразделены на две клинические группы: I группа включала 37 пациентов, которым проводили до и послеоперационное плеоптоортоптодиплоптическое лечение - 2-3 курса в год.

II группа включала 38 пациентов, которым проведено только хирургическое лечение с параллельной прямой и обратной окклюдией.

Обе группы, в свою очередь, были подразделены на две подгруппы.

Пациентам проводили полное офтальмологическое обследование, включающее: визометрию, исследование рефракции с последующей коррекцией, установление характера зрения, определение угла косоглазия по методу Гиршберга, а также на синоптофоре и периметре; проверяли также способность бифовеального слияния и резервы фузии. Пациентам, у которых отмечалась амблиопия, проводилось определение зрительной фиксации. Указанные исследования проводились до и после лечения.

Ортоптодиплоптические упражнения выполнялись на синоптофоре, по компьютерной программе ЕУЕ; проводились также упражнения для развития механизма бификсации и разобочения

между аккомодацией и конвергенцией.

Детям, у которых отмечалась амблиопия, проводили нижеприведенное лечение: прямая окклюзия, упражнение по принципу отрицательного последовательного образа (по методу Куперса), диффузное и локальное слепящее раздражение на большом безрефлексном офтальмоскопе, тренировка на локализатор-корректоре, упражнения по компьютерной программе ЕУЕ.

Результаты и их обсуждение. У пациентов, которых оперировали в возрасте от 2 до 4 лет и параллельно проводили плеоптоортоптодиплоптическое лечение - до и после операции, бинокулярное зрение восстановилось в 75% случаев, одновременное – в 25% случаев, у детей этой же подгруппы, которым проводили операцию и параллельную окклюдю, бинокулярное зрение восстановилось в 40%, одновременное – в 53%, монокулярное зрение осталось в 7% случаев.

Пациентам, которым проводили хирургическое лечение от 4 до 10 лет и, параллельно с ним, комплексное лечение, бинокулярное зрение восстановилось в 68%, одновременное – в 26%, монокулярное зрение осталось в 6% случаев, а у детей этой же подгруппы, которым проводили операцию и параллельную окклюдю, бинокулярное зрение восстановилось в 25%, одновременное – в 63%, монокулярное зрение осталось в 12% случаев (таблица 1).

Таблица 1. Результаты восстановления бинокулярного зрения (%)

| Группы пациентов (n=75) | Пациенты, которые были оперированы в возрасте от 2 до 4 лет | | | Пациенты, которые были оперированы в возрасте от 4 до 10 лет | | |
|--|---|----------------------|---------------------|--|----------------------|---------------------|
| | Бинокулярное зрение | Одновременное зрение | Монокулярное зрение | Бинокулярное зрение | Одновременное зрение | Монокулярное зрение |
| Пациенты, которым проводили комплексное лечение (n=37) | 75,0% | 25,0% | – | 68,0% | 26,0% | 6,0% |
| Пациенты, которым проводили хирургическое лечение и прямые окклюдии (n=38) | 40,0% | 53,0% | 7,0% | 25,0% | 63,0% | 12,0% |

Восстановление фузии достигается сравнительно легко: у детей первой группы, которые были оперированы в возрасте от 2 до 4 лет, фузионная способность развивалась в 100% случаев. У детей, которые были оперированы в возрасте от 4 до 10 лет, фузионная способность развивалась в 79%, функциональная скотома осталась в 21% случаев,

а во второй группе дети, которых оперировали в возрасте от 2 до 4 лет, фузионная способность развивалась в 60%, функциональная скотома осталась в 40% случаев. У детей, которые были оперированы в возрасте от 4 до 10 лет, процентный показатель фузионной способности и функциональной скотомы составил 50 на 50 (таблица 2).

Таблица 2. Результаты восстановления фузии (%)

| Группы пациентов (n=75) | Пациенты, которые были оперированы в возрасте от 2 до 4 лет | | Пациенты, которые были оперированы в возрасте от 4 до 10 лет | |
|--|---|----------------------|--|----------------------|
| | Фузия развивалась | Фузия не развивалась | Фузия развивалась | Фузия не развивалась |
| Пациенты, которым проводили комплексное лечение (n=37) | 100,0% | - | 79,0% | 21,0% |
| Пациенты, которым проводили хирургическое лечение и прямые окклюзии (n=38) | 60,0% | 40,0% | 50,0% | 50,0% |

Полученные в результате исследования данные позволяют заключить, что комплексное лечение косоглазия (пре- и постоперационное плеопто-ортопто-диплоптическое лечение - 2-3 курса в год) более эффективно в сравнении с методом прямой окклюзии и хирургической коррекции.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что позднее операционное лечение ограничивает возможность получения оптимальных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.Б. Руководство по детской офтальмологии. М.: 1987; 192-224.
2. Бруцкая Л.А. Этиопатогенетические механизмы амблиопии. Вестник офтальмологии 2007; 123 (3): 48-5.
3. Бруцкая Л.А. Эффективность плеопто-ортоптического лечения. Вестник офтальмологии 2005; 3: 36-39.
4. Вайнштейн Б.И. Хирургия сочетанного косоглазия у подростков и взрослых. Баку: 1988; 3-5.
5. Вэндер Д.Ф., Голт Д.А. Секреты офтальмологии. Перевод с англ. М.: 2005; 251-257.
6. Кашенко Т.П. Проблемы глазодвигательной и

бинокулярной патологии. Вестник офтальмологии 2006; 1: 32-35.

7. Маглакелидзе Н.М. Влияние хирургического этапа лечения на состояние аккомодационной способности и бинокулярные функции у пациентов с сочетанным косоглазием. Вестник офтальмологии 2008; 2: 30-33.
8. Шенгелия Д., Цомаия Л. Содружественное косоглазие. Тб.: 2006.
9. Engle E.C. Genetic basis of congenital strabismus. Arch Ophthalmol. 2007; 125(2):189-195.
10. Shengelia D., Tsomaia L., Kikolashvili M., Gogishvili V. Farther results of combining tretment of concomitant non-accommodated alternating convergent strabismus. Tbilisi State Medical Universiti. Annals of Biomedical Research and Education 2003; 4 (3): 152-155.

SUMMARY

TREATMENT OF NON ACCOMODATED CONCOMITANT STRABISMUS

Kikolashvili M., Shengelia D., Tsomaia L.

Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was comparative evaluation of surgical treatment and complex pre and postopera-

tive pleoptic, orthoptic, diploptic treatment of non accommodated concomitant strabismus and identification of the optimum age for surgical treatment of strabismus. The 75 patients (from 2 to 10 years old) with manifested concomitant convergent strabismus were divided into two groups: patients operated at the age from 2 to 4 years old; patients operated at the age of 4-10 years).

The 75 of patients operated at the age from 2 to 4 years old, which underwent orthoptic-diploptic treatment pre- and postoperatively got binocular vision showed the full recovery in only 40% of cases of the same age-group undergone the surgical treatment in combination with the direct occlusion. Binocular vision was achieved in 68% of patients operated at the age of 4-10 years with complex treatment, and in 25% in patients of the same age group with surgical treatment plus occlusion. The findings showed the efficacy of complex treatment as well as pre and postoperative pleoptic-orthoptic-diploptic treatment of strabismus and direct occlusion.

Thus, the results of this study suggest that the delay of surgical treatment limits the ability to obtain optimal results.

Key words: treatment of non accommodated concomitant strabismus, surgical treatment, pleoptic-orthoptic-diploptic method.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ СОДРУЖЕСТВЕННОГО НЕАККОМОДАЦИОННОГО КОСОГЛАЗИЯ

Николашвили М.Ш., Шенгелия Д.Г., Цомаია Л.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явились сравнительная оценка хирургического и комплексного пре- и постоперативного плеоптоортоптического лечения неаккомодационного содружественного внутреннего косоглазия и определение оптимального возраста для проведения хирургической коррекции косоглазия.

Наблюдались 75 пациентов в возрасте от 2 до 10 лет с диагнозом содружественного неаккомо-

дационного внутреннего косоглазия. Пациенты были подразделены на две клинические группы: пациенты, которых оперировали в возрасте от 2 до 4 лет и параллельно до и после операции проводили плеоптоортоптическое лечение. У больных этой группы бинокулярное зрение и фузионные резервы восстановились в 75% случаев. Пациентам второй группы того же возраста проводили только хирургическое лечение с параллельной прямой окклюзией; полное выздоровление достигнуто в 40% случаев. У оперированных пациентов в возрасте от 4 до 10 лет с параллельно проведенным комплексным лечением достигнуто бинокулярное зрение и фузионные резервы в 68% случаев, а у детей этой же подгруппы, которым проводили операцию с параллельной окклюзией, эти функции восстановились в 25% случаев. Комплексное лечение косоглазия (пре- и постоперационное плеоптоортоптическое лечение) оказалось более эффективным, чем прямая окклюзия и хирургическая коррекция.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что позднее операционное лечение ограничивает возможность получения оптимальных результатов.

რეზიუმე

შეუღლებული არაკომოდაციური სიელმეების მკურნალობა

მ.კიკოლაშვილი, დ.შენგელია, ლ.ცომაია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შეუღლებული შიგნითა არაკომოდაციური სიელმეების მხოლოდ ქირურგიული და კომპლექსური (პრე- და პოსტოპერაციული პლეოპტო-ორტოპტო-დიპლოპტური ვარჯიშები) მეთოდებით მკურნალობის შედეგების შედარებითი შეფასება და ოპერაციული მკურნალობისთვის ოპტიმალური ასაკის განსაზღვრა. 2-დან 10 წლამდე ასაკის 75 პაციენტი დიაგნოზით შეუღლებული შიგნითა არაკომოდაციური სიელმე მკურნალობისას გაყოფილი იყო 2 კლინიკურ ჯგუფად.

პაციენტებს, რომლებსაც ქირურგიული მკურნალობა ჩაუტარდათ 2-დან 4 წლამდე

ასაკში და დანიშნული ჰქონდათ პრე- და პოსტოპერაციული პლეოპტო-ორთოპტო-დიპლოპტიური ვარჯიშები, ბინოკულური მხედველობა აღუდგათ 75%-ში, ხოლო ბავშვებს, რომლებსაც იგივე ასაკში ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა და ოკლუზიები, აღნიშნული ფუნქცია აღუდგათ 40%-ში. 4-დან 10 წლამდე ასაკში ნაოპერაციებ პაციენტებს, რომლებსაც ჩაუტარდათ კომპლექსური მკურნალობა, ბინოკულური მხედველობა აღუდგათ 68%-ში, ხოლო იგივე ქვეჯგუფის

ბავშვებს, რომლებსაც მხოლოდ სიელმის ოპერაცია და ოკლუზიები ჩაუტარდათ, აღნიშნული ფუნქცია აღუდგათ მხოლოდ 25%-ში. ავტორთა დასკვნით, სიელმის კომპლექსური მკურნალობა გაცილებით ეფექტურია, ვიდრე მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა და ოკლუზიები.

რაც შეეხება ასაკს, რაც უფრო ადრეულ ასაკში ჩატარდება მკურნალობა, შედეგიც უკეთესი არის მოსალოდნელი.

СПОРАДИЧЕСКИЙ САРКОИДОЗ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Цинцадзе^{1,2} М.Р., Беридзе^{1,2} Т.М., Фёлкер³ У.У., Клёппел⁴ Г.Г., Шауер¹ Р.Й.

¹Мюнхенский государственный университет им. Людвига-Максимилиана, Клиника Траунштайна, отделение общей и висцеральной хирургии, Германия; ²Государственный университет им. Ш. Руставели, медицинский факультет, Батуми, Грузия; ³Институт патологии, Клиника Траунштайна, Германия; ⁴Институт патологии университета Киль, Германия

Саркоидоз - хроническое, полиорганное, гранулематозное заболевание, неустановленной этиологии. Частота саркоидоза составляет 40 случаев на 100000 населения. Болезнь, в основном, распространена среди населения афро-американского и скандинавского происхождения [2]. Средний возраст больных варьирует в пределах от 20 до 40 лет [4].

Саркоидоз, в основном, поражает легкие (90%), лимфатические узлы (75-99%), миокард (74%), печень (60%), глаза (25%) и кожу (25%) [2,8].

Вовлечение органов желудочно-кишечного тракта в системный саркоидоз отмечается очень редко (печень - единственное исключение). Особенно редко наблюдается саркоидоз головки поджелудочной железы, который по данным авторов, выявлен лишь в 1-5% случаях [2]. Заболевание, как правило, протекает асимптомно, однако, в

некоторых случаях проявляются симптомы, характеризующие хронический панкреатит, холестази или опухоль головки панкреаса.

В статье представлено описание оригинального случая саркоидоза желудочно-кишечного тракта в виде изолированного поражения головки поджелудочной железы.

Клиническое наблюдение. В академическую клинику Траунштайна Мюнхенского университета им. Людвига-Максимилиана был доставлен пациент мужского пола, спортивного строения (ИМТ 28,5), светлокожий, возраст 29 лет с жалобами на коликообразные боли в правом подреберье и сопутствующую желтуху без тошноты и рвоты, темную окраску мочи и кал светлого цвета, без диареи. Пациент страдает сахарным диабетом I типа и артериальной гипертензией, принимает актрапид

(actrapid) и комбинированный препарат деликс (delix). Роль наследственного фактора не отмечается. Общий и алиментарный статус – удовлетворительный, признаки кардио-пульмональной декомпенсации не выявлены. При обследовании лицо, склеры и видимые слизистые оболочки иктерические, отмечаются пальпаторные боли в правом подреберье. Изменения в других органах не обнаружены.

Лабораторные исследования при поступлении показали следующие патологические сдвиги: общий билирубин-11 МЕ, прямой билирубин-8,98 мг/дл, АСТ-183 МЕ, АЛТ-276МЕ, гама-GT-1093 МЕ, липаза 70-е. Глюкоза в сыворотке крови была незначительно понижена (пациент находился на инсулинотерапии), маркеры опухоли - СЕА и СА 19-9 были в норме. Данные лабораторных исследований приведены в таблице.

Таблица. Показатели данных клинической лаборатории

| Показатели | при поступлении | при выписке | нормальные величины |
|-----------------------------|-----------------|-------------|---------------------|
| Клиническая биохимия | | | |
| Калий | 3.04 - | 3.34 | ммоль/л 3.5-5.0 |
| Хлор | 106 + | 100 | ммоль/л 95-105 |
| GOT – АСТ | 183 + | 49 | МЕ 0-50 |
| GPT – АЛТ | 276 + | 67 | МЕ 0-50 |
| Гамма - GT | 1093 + | 485 | МЕ 0-50 |
| Щелочная фосфатаза | 425 + | 388 | МЕ 40-130 |
| Общий билирубин | 11 + | 0.8 | мг/дл 0.2-1.0 |
| Прямой билирубин | 8.93 + | | мг/дл 0-0.25 |
| Непрямой билирубин | 2.07 + | | мг/дл 0-0.25 |
| Липаза | 70 + | 11 | МЕ 0-60 |
| С-реактивный белок | 108 + | 81 + | мг/л 0-5 |
| Глюкоза | | | |
| Глюкоза в сыворотке крови | 66 - | 158 + | мг/дл 76-120 |
| Свертывание крови | | | |
| Quick (TPZ) | >120 + | 109 | % 70-120 |
| Фибриноген | 494 + | 893 + | мг/дл 180-350 |
| Маркеры опухоли | | | |
| СЕА (Elecsys-Test) | 3.12 | | нг/мл 0-3.4 |
| СА 19-9 (Elecsys-Test) | 22.6 | | МЕ 0-27 |

примечание: приведены лабораторные данные, которые при поступлении пациента имели отклонения от нормы. В таблице добавлены аналитические данные маркеров опухоли.

Знаком “+” отмечены повышенные данные, знаком “-” – пониженные

Эхоскопическое исследование полости живота исключило холецистит и холедохолитиаз. Максимальный диаметр общего желчного протока составлял 6 мм. Кроме того, была обнаружена левосторонняя почечная киста. Эндосонография выявила незначительное увеличение головки панкреаса низкой эхогенности, которая являлась причиной компрессии дистальной части общего желчного протока.

Перипанкреатические лимфатические узлы не увеличены. При эзофагогастродуоденоскопии обнаружен рефлюкс-эзофагит IIa степени. СЛО-тест (тест срочной уреазы) отрицательный; колоноскопия не выявила изменений толстой кишки.

При эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии обнаружены массы головки панкреаса, соответствующая T₁N₁M₀ по классификации TNM и коникообразный стеноз общего желчного протока высокой степени (90%), верхушкой направленный на papilla duodeni major (рис. 1).

Ввиду значительного холестаза в процессе этого же исследования проведена папиллотомия с последующей имплантацией пластического стента в проток. Компьютерная томография верхней части живота выявила патологически низкую эхогенность головки

поджелудочной железы и достаточно яркую и однозначную картину опухоли pancreаса. При этом был обнаружен нитеобразный стеноз дистальной части общего желчного протока, который был ликвидирован последующей имплантацией пластического стента (рис. 2), наблюдались также единичные перипанкреатические лимфатические узлы без изменений; выявлена левосторонняя паренхиматозная киста почки.



Рис.1. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с изображением желчных путей. Стрелки направлены на нитевидный стеноз дистального интрапанкреатического участка общего желчного протока

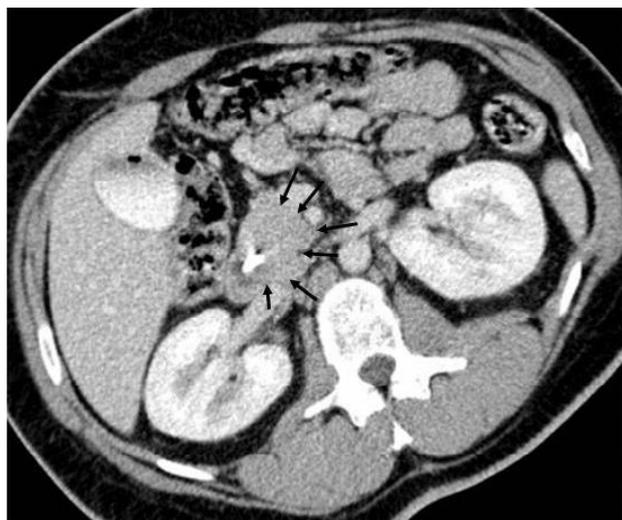


Рис. 2. Контрастная компьютерная томография головки поджелудочной железы. Стрелками отмечено экзонегативное объемное опухолевидное образование. В том же месте находится имплантированный в общий желчный проток пластический стент

Компьютерная томография грудной полости обнаружила незначительные внутрилегочные изменения.

Лечение и постоперационное течение болезни.

Операция: ввиду подтвержденного опухолевидного образования головки поджелудочной железы и высокостепенного стеноза дистальных желчных путей было принято окончательное решение по проведению парциальной панкреатикодуоденорезекции (операция по Whipple). Интраоперационно обнаружена увеличенная головка pancreаса твердой консистенции, которая пальпаторно создавала впечатление карциномы. Пред- и постоперационный период - без каких-либо осложнений.

Патогистологический анализ: последующее патологоанатомическое и гистологическое исследования оперированного препарата выявили опухолевую трансформацию узлового типа в области головки pancreаса, которая была ограничена со всех сторон перипанкреатической жировой тканью и инфильтрирована в головку pancreаса (рис. 3).



Рис. 3. Макро-фото оперированного препарата. Выявлена солидная опухоль с яркими границами, изолированная перипанкреатичной жировой тканью

Микроскопическое исследование выявило инфильтрацию паренхимы лимфоцитами, гистиоцитами и гигантскими клетками. Первичное позитивное окрашивание маркерами CD68 подтвердило наличие в препарате гистиоцитов и макрофагов (рис. 4).

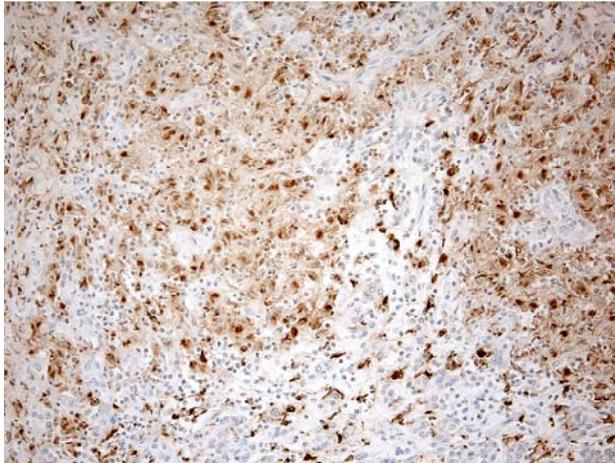


Рис. 4. Иммуногистохимические исследования выявили в головке поджелудочной железы CD-68 позитивные клетки – гистиоциты и макрофаги (Zeiss Microscope, Germany).

PAS-реакция (Periodic Acid-Schiff Reaction) была отрицательной при окрашивании по методу Ziehl-Neelsen, что вызвало сомнения в наличии саркоидоза головки панкреаса или аутоиммунного панкреатита.

Диагноз саркоидоза головки панкреаса был окончательно подтвержден данными контрольной патологоанатомической экспертизы; кроме того, аутоиммунный панкреатит был аргументировано исключен ввиду слабоположительного теста экскреции Ig-C₄ на плазматические клетки и незначительного уровня CD4/CD8 на лимфоцитах.

После неожиданного диагноза саркоидоза возникла необходимость проведения постоперативной компьютерной томографии грудной клетки, что окончательно подтвердило наличие в средостении множественных увеличенных лимфатических узлов, тогда когда паренхима легких была без изменений (рис. 5).

Нами проведена медиастиноскопия лимфатических узлов с биопсией. Патогистологически обнаружен патогномичный признак саркоидоза - гигантские клетки Лангханса и гистиоциты (рис. 6). Исследования подтвердили диагноз экстрапульмонального саркоидоза головки панкреаса.

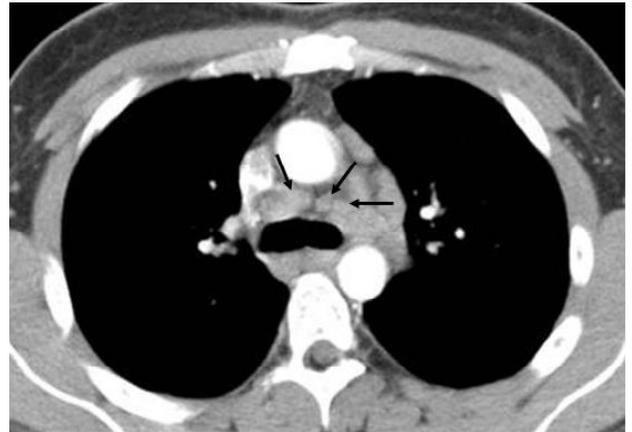


Рис. 5. Компьютерная томография грудной клетки. Выявлены медиастинальные и двухсторонние увеличенные, многочисленные лимфатические узлы перипортальной части лёгких величиной до 2,5 см

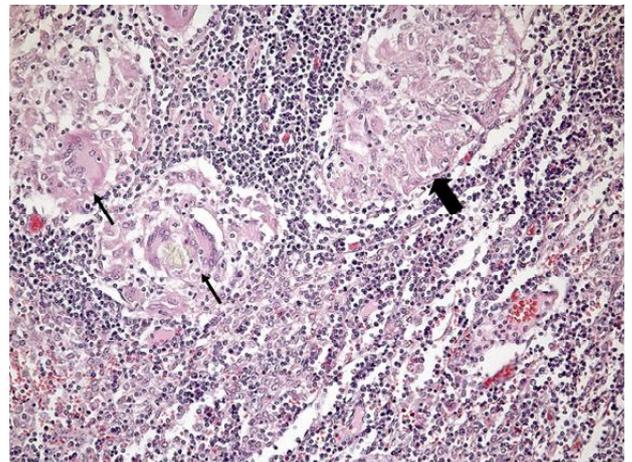


Рис. 6. Гистологическое исследование биоптата медиастинальных лимфатических узлов (окраска по методу гематоксилина-эозина). Выявлены гигантские клетки Лангханса, характерные для саркоидоза (отмечены тонкими стрелками) и гистиоциты (отмечены жирной стрелкой).

Спустя 12 дней после операции больной выписан из клиники. Спустя 54 месяца после выписки и по сей день, пациенту не проводилось активного системного лечения иммуносупрессорами. Общее состояние пациента удовлетворительное и по данным компьютерной томографии прогрессирования заболевания не отмечается.

Анализ клинического наблюдения. В 90% случаев опухолевых новообразований головки панкреаса

составляет карцинома; другие неопухолевые заболевания встречаются гораздо реже. Несмотря на то, что в нашем случае мы имели дело с молодым пациентом, анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные исследования и другие значимые диагностические параметры указывали, в первую очередь, на наличие злокачественной опухоли головки поджелудочной железы. Следует отметить, что в истории болезни больного не указывается на заболевание с вовлечением поджелудочной железы, например, хронический панкреатит. Соответственно, было решено провести радикальную операцию по показанию опухолевого новообразования, для которого характерны симптомы, свойственные карциноме. Перед операцией воздержались от пункции головки поджелудочной железы, т.к. по данным различных авторов [3,4,9], частота ошибки составляет 10-20%. Особо следует отметить тот факт, что лимфатические узлы вокруг печеночно-дуоденальной связки и поджелудочной железы были незначительно увеличены.

Дальнейшее гистологическое исследование установило наличие инфильтратов гигантскими клетками Лангханса.

По данным аутопсии, вовлечение в системный саркоидоз головки поджелудочной железы в клинической практике встречается редко (1,5%). Крайне редко наблюдается также саркоидоз поджелудочной железы в виде одного или нескольких образований. В литературе описано лишь 20 аналогичных случаев; из них в 12 случаях, также как и в нашем наблюдении, ни у пациента, ни у членов его семьи какой-либо другой формы системного саркоидоза не выявлено. В 4 случаях, подобно нашему, диагноз был поставлен интродуально (процедура Whipple). Обоснованием оперативного вмешательства послужил тот факт, что предоперационные исследования наличия карциномы не исключили, а степень достоверности результатов исследований была недостаточной.

Несмотря на то, что саркоидоз представляет собой гранулематозную болезнь и может манифестироваться в любом органе, локализация заболевания, в основном, происходит в легких и лимфатических узлах. Наиболее часто он поражает интерстициальную ткань легких и

диагностируется посредством бронхоскопической биопсии, проявлением в биоптате неинфекционных, эпителиоидноклеточных гранул саркоидного типа. Параллельно, независимо от повреждения трахеобронхиальной системы, в процесс вовлекаются лимфатические узлы средостения, в этом случае их диагностика возможна посредством компьютерной томографии.

В нашем случае, в предоперационном периоде, при ретроспективном анализе рентгенограмм грудной клетки были отмечены незначительные изменения в медиастиниуме и внутрилегочные очаги круглой формы, однако на этот факт было обращено внимание только после операции, когда компьютерная томография зафиксировала увеличенные лимфатические узлы в средостении и вокруг корня легких. В этом случае, при положительных анамнестических данных по саркоидозу, было бы возможно сфокусироваться на малых изменениях тех лимфатических узлов, которые стали ключом в дифференциальной диагностике опухолеподобного образования головки поджелудочной железы. Соответственно было бы показано системное лечение стероидными препаратами и, исходя из краткосрочных результатов терапии, определена тактика консервативного либо хирургического лечения.

Вовлечение поджелудочной железы в системный саркоидоз - явление редкое, которое часто проявляется опухолевым образованием на проекции головки поджелудочной железы, что обычно характерно для карциномы головки поджелудочной железы. Дифференциация особенно затруднена, если как при злокачественной опухоли, присутствуют симптомы боли и холестаза; однако, пациенты не отмечают в анамнезе гранулематозную болезнь легких.

Наблюдаемый и описанный нами случай подтверждает, что в дифференциальной диагностике болезней поджелудочной железы, во избежание диагностических ошибок, следует всегда помнить о таких редких нозологиях как системный саркоидоз. Адекватный диагноз, установленный посредством многоэтапных патогистологических исследований, позволяет предотвратить большие травматичные операции в виде радикального хирургического вмешательства на поджелудочной железе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baughman R.P, Lower E.E, du Bois R.M Sarcoidosis. Lancet 2003; 361:1111-1118.
2. Bonhomme A, Dhadamus A, De Bie P, Van Hoe L, Baert A.L. Pancreatic involvement in systemic sarcoidosis. J Belge Radiol 1997; 80:116-117.
3. Caceres M, Sabbaghian M.S, Braud R, Wilks S, Boyle M. Pancreatic sarcoidosis: unusual presentation resembling s periampullary malignancy. Curr Surg 2006; 63:179-195.
4. Curran J.F. Jr, Curran J.F. Boeck's sarcoid of the pancreas. Surgery 1950; 28:574-578.
5. Harder H, Büchler M.W, Fröhlich B, Ströbel P, Bergmann F, Neff W, Singer M.V. Extrapulmonary sarcoidosis of liver and pancreas: a case report and review of literature. World J Gastroenterol 2007; 13:2504-2509.
6. Hopt U, Keck T. Pancreasinzidentalome: bewertung und therapie. Chirurg 2007; 78:713-720.
7. Iannuzzi M.C, Rybicki B.A, Teirstein A.S. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007; 357:2153-2165.
8. Prasse A, Müller-Quernheim J. Sarcoidose. Internist 2009; 50:581-590.
9. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi M.A. Yield of EUS – guided FNA of pancreatic masses in the presence or absence of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2005; 62:728-736.

SUMMARY

SPORADIC PANCREATIC HEAD SARCOIDOSIS: A RARE CLINICAL CASE ANALYSIS

Tsintsadze^{1,2} M., Beridze^{1,2} T., Völker³ U., Klöppel⁴ G., Schauer¹ R.J.

¹Munich Ludwig-Maximilian State University. Department of General and Visceral Surgery. Klinikum Traunstein, Germany; ²Sh. Rustaveli State University, Medical Faculty, Batumi, Georgia; ³Institute of Pathology, Klinikum Traunstein, Germany; ⁴Institute of Pathology of Kiel University, Germany

Systemic sarcoidosis is an autoimmune disease with a prevalence of 40 per 100.000 people and which mostly affects young adults. It is characterized by non-caseous granulomatous changes of interstitial tissue, predominantly in the lungs. Extrapulmonary sarcoidosis has been described in every organ, but is present only in 1-5% with

pancreatic involvement. Furthermore, sarcoidosis leading to a symptomatic mass in the pancreas is extremely rare and must then be differentiated in particular from cancer and pancreatitis. For therapy, it is crucial to find the right diagnosis before planning an operation – otherwise overtreatment by surgery may be an unwanted consequence.

Key words: sarcoidosis, pancreatic head tumor, Whipple's operation.

РЕЗЮМЕ

СПОРАДИЧЕСКИЙ САРКОИДОЗ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Цинцадзе^{1,2} М.Р., Беридзе^{1,2} Т.М., Фёлкер³ У.У., Клёппел⁴ Г.Г., Шауер¹ Р.Й.

¹Мюнхенский государственный университет им. Людвига-Максимилиана, Клиника Траунштайна, отделение общей и висцеральной хирургии, Германия; ²Государственный университет им. Ш. Руставели, медицинский факультет, Батуми, Грузия; ³Институт патологии, Клиника Траунштайна, Германия; ⁴Институт патологии университета Киль, Германия

Системный саркоидоз является аутоиммунным заболеванием. Частота саркоидоза составляет 40 случаев на 100.000 населения, поражает, в основном, лица молодого возраста; характеризуется неказеозными гранулематозными изменениями интерстициальной ткани, преимущественно в легких. Экстрапульмонарный саркоидоз различных органов в литературе описывается весьма часто, однако, вовлечение поджелудочной железы известно только в 1-5% случаев. Кроме того, очень редко проявляется саркоидоз в виде симптоматичной опухоли в панкреасе, что и затрудняет дифференцировать его от рака и панкреатита. Для адекватного лечения саркоидоза важно установить правильный диагноз, прежде чем планировать операцию, иначе радикальное хирургическое вмешательство может привести к нежелательным последствиям. С этой точки зрения описанный нами случай спорадического саркоидоза головки поджелудочной железы представляет весьма интересное наблюдение.

რეზიუმე

სპორადული პანკრეასის თავის სარკოიდოზი: იშვიათი კლინიკური შემთხვევის ანალიზი

მ.ცინცაძე^{1,2}, თ.ბერიძე^{1,2}, უ.ფოლკერი³,
გ. ლოპელი⁴, რ. შაუერი¹

¹ ლუდვიგ-მაქსიმილიანის სახ. მიუნხენის უნივერსიტეტი, ტრაუნშტაინის კლინიკა, ზოგადი და ვისცერალური ქირურგიის განყოფილება, გერმანია; ² შ. რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, ბათუმი, საქართველო; ³ პათოლოგიის ინსტიტუტი, ტრაუნშტაინის კლინიკა, გერმანია; ⁴ კილის უნივერსიტეტის პათოლოგიის ინსტიტუტი, კილი, გერმანია

სისტემური სარკოიდოზი არის გრანულომატოზური, უცნობი ეტიოლოგიის დაავადება, რომლის სისშირეც შეადგენს 40 ადამიანს 100000 მოსახლეზე. სარკოიდოზით ავადდებიან უმეტესად ახალგაზრდები. ამ დაავადებისათვის დამახასიათებელია ინტერსტიციული ქსოვილის არაკაზეოზური ხასიათის გრანულური ცვლილებები, რომლებიც უპირატესად ვლინდება ფილტვის ქსოვილში. ექსტრაპულმონური სარკოიდოზი ლიტერატურაში აღწერილია თითქმის ყველა ორგანოში, ხოლო პანკრეასის ჩართვა პროცესში აღინიშნება შემთხვევათა მხოლოდ 1-5%-ში. პანკრეასის სიმპტომური სიმსივნური მასით წარმოდგენილი სარკოიდოზი არის განსაკუთრებით იშვიათი და საჭიროებს ზუსტ და გონივრულ დიფერენცირებას ავთვისებიანი სიმსივნისა და პანკრეატიტისგან. მისი მკურნალობისათვის გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს სწორი დიაგნოზის დადგენას, რადგან რადიკალურმა ქირურგიულმა ოპერაციამ შეიძლება მიგვიყვანოს არასასურველ შედეგებამდე.

ავტორთა მიერ აღწერილი სპორადული პანკრეასის თავის სარკოიდოზი ფრიად საინტერესო შემთხვევას წარმოადგენს ზემოაღნიშნულის თვალსაზრისით.

ავტორთა მიერ აღწერილი სპორადული პანკრეასის თავის სარკოიდოზი ფრიად საინტერესო შემთხვევას წარმოადგენს ზემოაღნიშნულის თვალსაზრისით.

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА НЕПРЯМЫМ АНТИКОАГУЛЯНТОМ – ВАРФАРИНОМ (ВАРФАРЕКСОМ) У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Абуладзе Г.В., Джинджолия Н.Р., Небиеридзе М.И., Дундуа Г.И., Чачуа Т.Б.

*Научно-исследовательский институт кардиологии;
Ангиокардиологическая клиника «Адапти», Тбилиси, Грузия*

Фибрилляция предсердий (ФП) часто связана с развитием ишемического инсульта (ИИ), частота которого среди тромбоэмболических осложнений (ТЭО) составляет 92% [4]. ФП определяется как один из ведущих факторов риска ишемического инсульта - первостепенная роль в патогенезе кардиоцеребральной эмболии отводится этой патологии [5]. Риск смерти у больных ФП в 2 раза выше, чем при синусовом ритме. ФП значительно ухудшает качество и

продолжительность жизни ввиду возможного развития сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений.

Основной причиной ТЭО при ФП является образование внутрисердечного тромбоза. У больных ФП в левом предсердии наступает застой и стаз крови, снижение скорости изгнания крови из ушка левого предсердия [1,4,11]. Основным структурным предиктором тромбоза

левого предсердия и его ушка является размер левого предсердия, который определяется методом трансторакальной эхокардиографии и представляет значительный прогностический фактор. Что касается левого желудочка (ЛЖ), его систолическая дисфункция (фракция выброса) относится к факторам высокого риска ТЭО. Расширение полости и снижение кровотока в предсердиях у больных ФП взаимосвязано с нарушениями в системе гемостаза, проявляющимися в виде гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза [4,5]. В связи с этим препаратами выбора для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий при ФП являются непрямыми антикоагулянтами. Среди непрямых антикоагулянтов самым эффективным и распространенным препаратом на сегодняшний день является варфарин (варфарекс, ОО «Гриндекс») в суточной дозе 3,0-5,0 мг. Задачей антитромботической терапии является установление дозы, которая обеспечит желаемый эффект и до минимума уменьшит развитие риска кровотечений. Метаанализ исследований выявил снижение относительного риска инсульта на 71% на фоне использования варфарекса у больных ФП.

Целью исследования явилось на основании клинических, лабораторных, ЭКГ и эхокардиографических характеристик больных фибрилляцией предсердий оценить эффективность и безопасность антитромботической терапии оральным непрямым антикоагулянтом – варфарексом при постоянной пароксизмальной форме фибрилляции предсердий для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Материал и методы. В исследование включено 55 больных постоянной пароксизмальной формой ФП (40 мужчин и 15 женщин) без поражения клапанного аппарата, в возрасте от 37 до 75 лет (в среднем $63,8 \pm 11$ года).

Критерием включения в исследование являлось наличие не менее одного фактора риска тромбоэмболии, таких как: возраст старше 65 лет, предшествующие ишемические инсульты, преходящие нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Помимо клинического и неврологического обследований проводились: рентгенография грудной клетки, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиография (ЭХОдопл). Диагноз пароксизмальной формы ФП базировался на результатах ЭКГ и 24-часового ЭКГ - мониторинга по Холтеру.

У всех больных имелась кардиальная патология: у 45 больных диагностирована ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия, сердечная недостаточность) или ИБС с артериальной гипертензией, а у остальных 10 - постмиокардитический кардиосклероз, кардиомиопатии. У 35 больных констатирована постоянная форма ФП, у 20 - ее пароксизмальная форма. Кроме базисной терапии больные получали бетаадреноблокаторы с целью уменьшения числа сердечных сокращений (ЧСС) и противорецидивное антиаритмическое лечение после успешной кардиоверсии (электрической или фармакологической) при пароксизмальной форме ФП. Терапия варфарексом проводилась в течение 48 часов от начала пароксизма и 3-4 недель после кардиоверсии. Больным с постоянной формой ФП было назначено длительное антикоагулянтное лечение. Регистрированы были случаи ишемического инсульта, эмболических осложнений. Доза варфарекса подбиралась под контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО) крови в пределах от 2,0 до 3,0. В начале контроль над уровнем МНО осуществлялся в неделю раз, а после достижения целевого уровня МНО – один раз в месяц; начальная доза препарата в большинстве случаев составляла 3,0 – 5,0 мг/сут. Наблюдение продолжалось в течение 2-х лет. МНО-тест позволяет установить уровни оптимальной коагуляции и значительно уменьшает частоту геморрагических осложнений.

Результаты и их обсуждение. Сравнительное изучение основных заболеваний и структурных изменений сердца, сопряженных с тромбоэмболическими осложнениями, выявило, что болезни миокарда (миокардитический кардиосклероз, кардиомиопатии) чаще сочетаются с постоянной (65,3%), чем с пароксизмальной формой ФП (15%). При ИБС, артериальной гипертензии, постинфарктном кардиосклерозе в 54,5% случаев была выявлена пароксизмальная ФП, в 32,1% – постоянная форма (таблица).

Таблица. Потенциальные кардиальные источники церебральной эмболии у больных ФП

| Источники церебральной эмболии | Постоянная форма ФП, % (n=25) | Пароксизмальная форма ФП %, (n=20) |
|---|----------------------------------|------------------------------------|
| Постмиокардитический кардиосклероз, кардиомиопатии | 65,3 | 15 |
| ИБС, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия | 32,1 | 54,5 |
| p | <0,05 | <0,05 |

Эхокардиографические нарушения – дисфункция ЛЖ, расцениваемые в качестве потенциальных источников кардиогенных эмболий, у больных с постоянной формой ФП выявлены в 32,4%, с пароксизмальной формой – в 12,1% случаев.

В период наблюдения 87% больных с постоянной ФП находились в терапевтическом режиме антикоагуляции (МНО 2,0-3,0). При пароксизмальной форме у 65% больных МНО составило, в среднем, $2,32 \pm 0,04$ на фоне прерывистого антикоагулянтного лечения. ТЭО имели место в 5 случаях у больных пароксизмальной ФП, в одном случае - при постоянной форме. Малые кровотечения были отмечены у 4 больных, в 2 случаях была зафиксирована гематурия.

Как показали результаты исследования, при пароксизмальной ФП эмболизация отмечалась чаще, чем при постоянной форме, что, по видимому, обусловлено тем, что уже в первые два дня после восстановления синусового ритма систола левого предсердия является активированной. Вышеописанное, по всей вероятности, способствует отрыву тромботического материала, имеющегося в полости левого предсердия и его попаданию в кровоток [2,3,5,7-9]. При постоянной форме ФП отсутствуют условия для изменения сократимости ушка левого предсердия и механического воздействия на сформированный тромб. Продолжительная антитромботическая терапия варфарексом у больных постоянной формой ФП обеспечивает профилактику тромбоэмболических осложнений. При пароксизмальных атаках ФП профилактика нарушений мозгового кровообращения варфарексом имеет непостоянный характер, что и способствует развитию ТЭО [6,10-14].

Таким образом, результаты 2-летнего наблюдения антитромботической терапии непрямым

антикоагулянтом варфарексом больных ФП свидетельствуют о возможности эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений. В настоящее время применение не прямых оральных антикоагулянтов под контролем МНО продолжает оставаться «золотым стандартом» в профилактике эмболизации больных фибрилляцией предсердий.

Проведенное исследование позволяет заключить, что:

- 1) варфарин (варфарекс) является высокоэффективным и безопасным средством под контролем МНО для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных постоянной и пароксизмальной формами ФП;
- 2) антитромботическая терапия варфарексом при постоянной форме ФП должна продолжаться пожизненно, если кардиоверсия не проводится и, по меньшей мере, в течение 4 недель до и после кардиоверсии у больных с пароксизмальной ФП;
- 3) пароксизмальная ФП по сравнению с постоянной формой обладает более высоким потенциалом церебральных эмболических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерцательная аритмия. Под ред. С.А. Бойцова. Санкт-Петербург. Элби-СП, 2001;6.
2. Carley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Rships between sinus rhythm, treatment and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Circulation 2004; 109:1509-1513.
3. Ehrlich J.R., Nattel S., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation and congestive heart failure; specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. j. Cardiovasc. Electrophysiol. 2002; 13: 399-405.
4. Falk R.H. Atrial Fibrillation. N. Engl. J. Med. 2001: 344: 1067-1078.

- Hart R.G., Pearce L.A., Miller V.T. et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc. Dis.* 2000; 10: 39-43.
5. Go A.S., Hylek E.M., Philips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study *JAMA* 2001; 285: 2370-2375
6. Goldman M.E., Pearce L.A., Hartz R.G. et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left appendage. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2000; 12: 1080-1087.
7. Goldsmith I., Kumar P., Carter P. et al. Atrial endocardial changes in mitral valve disease: a scanning electron microscopy study. *Am. Heart J.* 2000; 140: 777-784.
8. Khan I.A. Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J. Cardiol.* 2003; 92:113-128.
9. Lip G.Y.H., Mangrum J.M., Dimarco J.P. Atrial fibrillation cardiac arrhythmias/supraventricular arrhythmias. *Cardiology*. 2nd ed. St. Luis, Mo; Mosby Publishers 2004; 699-716.
10. Meier B., Palacios I., Windecker S. et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc. Int.* 2001; 60:3:417-422.
11. Meler B., Palacois I., Windecker S. et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc. Int.* 2001; 60: 3:417-422.6
12. Milani R.V., Lavie C.I., Gilliland V.E. Overview of Transesophageal Echocardiography for the Chest Physician. *Chest* 2000; 124: 3: 2315-2319.
13. Standard M.F., Singh P., Dawn B et al. left atrial thrombus predicts transient attack in patients with fibrillation. *Am. Heart J.* 2003; 145: 4: 1112-1118.
14. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators. *N Engl. J. Med.* 2002; 347:1825-1833.

SUMMARY

PREVENTION OF INSULT WITH NONDIRECTIVE ANTICOAGULANT THERAPY BY WARFARIN (WARFAREX) IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Abuladze G., Jinjolia N., Nebierudze M., Dundua G., Chachua T.

Research Institute of Cardiology; Angiocardiology Clinic "ADAPTI", Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to estimate efficiency and safety of treatment by non-direct anticoagulant - warfarin in the patients with persistent and paroxysmal forms of AF for the prevention of thromboembolic complications. 55 patients between 37 and 75 years old with atrial fibrillation (AF) were investigated. Follow-up was 2 years. Primary diseases were post myocardial cardiosclerosis, cardiomyopathy, IHD, arterial hypertension. The patients with persistent form of AF underwent treatment by warfarin. In the case of paroxysmal form of AF patients were prescribed warfarin during the first 48 hours from the beginning of paroxysm and for 3-4 weeks after cardioversion. The dose of warfarin was chosen according International Normalized Ratio (2,0-3,0). The results of the study show, that warfarin is effective and safe for the prevention of thromboembolic complications in the case of persistent and paroxysmal forms of AF.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, warfarin.

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА НЕПРЯМЫМ АНТИКОАГУЛЯНТОМ – ВАРФАРИНОМ (ВАРФАРЕКСОМ) У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Абуладзе Г.В., Джинджолия Н.Р., Небиеридзе М.И., Дундуа Г.И., Чачуа Т.Б.

Научно-исследовательский институт кардиологии; Ангиокардиологическая клиника «Адапти», Тбилиси, Грузия

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности непрямого антикоагулянта

варфарина (варфарекса) при постоянной и пароксизмальной формах фибрилляций предсердий для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Обследовано 55 больных фибрилляцией предсердий (ФП) в возрасте от 37 до 75 лет на фоне основного заболевания: постмиокардитического кардиосклероза, кардиомиопатии, ИБС, артериальной гипертензии. Больным постоянной формой ФП проводилась продолжительная терапия варфарином (варфарексом): при пароксизмах антитромботическая терапия - в течение 48 часов от начала приступов и спустя 3-4 недели после кардиоверсии. Доза варфарекса подбиралась под контролем международного нормализованного отношения (МНО) в пределах от 2,0 до 3,0.

Установлено, что варфарекс является эффективным и безопасным средством под контролем МНО для профилактики риска развития тромбоэмболических осложнений у больных постоянной и пароксизмальной формами ФП.

Антитромботическая терапия варфарексом при постоянной форме ФП должна продолжаться пожизненно, если кардиоверсия не проводится и, по меньшей мере, в течение 4 недель до и после кардиоверсии у больных с пароксизмальной ФП.

Пароксизмальная форма по сравнению с постоянной ФП обладает более высоким потенциалом церебральных эмболических осложнений.

რეზიუმე

თავის ტვინის ინსულტის პროფილაქტიკა არაპირდაპირი მოქმედების ანტიკოაგულანტით ვარფარინით (ვარფარექსით) წინაგულთა ფიბრილაციის მქონე პაციენტებში

გ. აბულაძე, ნ. ჯინჯოლია, მ. ნებიერიძე, გ. დუნდუა, თ. ჩაჩუა

კარდიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი;
ანგიოკარდიოლოგიური კლინიკა “ადაპტი”, თბილისი, საქართველო

შესწავლილი და შეფასებულია არაპირდაპირი ანტიკოაგულანტის ვარფარინის (ვარფარექსის) მოქმედების ეფექტურობა და უსაფრთხოება მუდმივი და პაროქსიზმული ფორმის წინაგულთა ფიბრილაციის (წფ) მქონე პაციენტებში თრომბოემბოლურ გართულებათა პროფილაქტიკის მიზნით.

გამოკვლეულია 55 პაციენტი წფ-ით 37-დან 75 წლის ასაკში 2 წლიანი დაკვირვების პირობებში. ძირითად დაავადებას შეადგენდა: პოსტმიოკარდიტული კარდიოსკლეროზი, კარდიომიოპათია, გულის იშემიური დაავადება, არტერიული ჰიპერტენზია. წფ-ის მუდმივი ფორმით დაავადებულ პაციენტებს უტარდებოდა ხანგრძლივი ანტიკოაგულური თერაპია ვარფარექსით. პაროქსიზმული

ფორმის შემთხვევაში ანტიოთრომბული მკურნალობა ენიშნებოდათ პაციენტებს 48 სთ-ის განმავლობაში შეტევის დაწყებიდან და კარდიოვერსიის 3-4 კვირის შემდეგ. ვარფარექსის დოზის შერჩევა ხდებოდა საერთაშორისო ნორმალიზებული ფარდობის კონტროლით 2,0-დან 3,0-მდე.

დადგინდა, რომ ვარფარექსი წარმოადგენს ეფექტურ და უსაფრთხო პრეპარატს თრომბოემბოლურ გართულებათა რისკის განვითარების პროფილაქტიკისათვის მუდმივი და პაროქსიზმული ფორმის წფ-ის დროს. პაროქსიზმული წფ მუდმივ ფორმასთან შედარებით ხასიათდება ცერებრალურ და ემბოლურ გართულებათა უფრო მაღალი პოტენციალით.

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ САЛЬМОНЕЛЛАМИ НЕКОТОРЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ В ГРУЗИИ

Мchedlishvili Т.И., Геловани Д.О., Мchedlishvili И.М., Барнабишвили Н.О.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент общественного здоровья;
Медицинская фирма «Тест - дом врачей», Тбилиси, Грузия*

В большинстве стран проблема сальмонеллезной инфекции, по сей день, остается актуальной ввиду высокой частоты распространенности, тяжести течения, а в ряде случаев - возможным неблагоприятным исходом и большим экономическим ущербом.

По частоте распространенности сальмонеллезы среди зоонозных инфекций занимают второе место в Европе. В частности, в 2008 г. в странах Евросоюза сальмонеллез зарегистрирован в 131468 случаях [4]. Известно, что сальмонеллез - полиэтиологическая инфекционная болезнь, вызываемая более 2500 различными серотипами бактерий рода *Salmonella*. Однако, с эпидемиологической точки зрения для человека наиболее характерны несколько серотипов, в частности, *S. enteritidis* и *S. typhimurium*, которые обуславливают большинство случаев заболевания среди людей. В третьем квартале 2007 г. в 25 Европейских странах обнаружено 29294 случаев сальмонеллезной инфекции, из них в 64,4% случаев этиологическим агентом являлись *S. enteritidis* и в 13,1% - *S. typhimurium* [3]. В зависимости от этиологического фактора эпидемиологический процесс сальмонеллезозов значительно различается. При сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium*, инфекция распространяется преимущественно в детских стационарах и заболевание чаще регистрируется среди детей раннего возраста в зимне-весенний период. Сальмонеллез, вызываемый *S. enteritidis*, встречается во всех возрастных группах и распространяется, в основном, пищевым путем [2]. При этом, основными факторами передачи являются куриное мясо, различные продукты и полуфабрикаты из кур, а также куриное яйцо и различные кулинарные изделия, приготовленные с его использованием. Так, в Европейском регионе в 2008 г. было сообщено о 5532 вспышках сальмонеллеза, когда фактором передачи была пища, причем, чаще всего инфекция распространялась в результате использования инфицированных яиц [4].

В Грузии, в настоящее время, ведущим этиологическим агентом сальмонеллезозов является *S. enteritidis*, удельный вес которого достигает 80-85% и более. Второе место, по данным литературы, занимает *S. typhimurium* [1]. Поэтому заслуживает специального внимания определение уровня инфицированности указанными бактериями кур и их яиц.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось определение уровня инфицированности некоторых пищевых продуктов в Грузии.

Материал и методы. Для определения уровня инфицированности некоторых пищевых продуктов, в частности кур и куриных яиц бактериями *S. enteritidis* и *S. typhimurium*, были исследованы 90 куриных яиц, производимых на различных птицефабриках (ПФ) Грузии ("Патардзеули", "Кода", "Кумиси" - по 30 штук из каждой фабрики) и 100 куриных яиц, доставленных сельскими жителями на рынки Тбилиси для продажи. Обследованы также 30 кур и исследованы куриные экскременты на одной из птицефабрик, которая снабжает столицу Грузии куриным мясом и яйцами; образцы экскрементов забирались из клоаки.

Анализы проводили в медицинской фирме "Тест - дом врачей". Использовали *Cer Test Salmonella*, представляющий собой иммунохроматографический одностадийный анализ для качественного выявления бактерий рода *Salmonella*.

Результаты и их обсуждение. Данные, приведенные в таблицах 1 и 2, свидетельствуют, что куры и куриные яйца, как правило, инфицированы бактериями *S. enteritidis* и полностью отсутствует инфицированность бактериями *S. typhimurium*, что согласуется с данными литературы [5,6].

Таблица 1. Инфицированность куриных яиц *S. enteritidis* и *S. typhimurium*

| Поставщики яиц | Кол-во исследованных яиц | Положительный тест на <i>S. enteritidis</i> | Положительный тест на <i>S. typhimurium</i> |
|------------------|--------------------------|---|---|
| ПФ “Патардзеули” | 30 | 0 | 0 |
| ПФ “Кумиси” | 30 | 1 (3,3±3,3%) | 0 |
| ПФ “Кода” | 30 | 0 | 0 |
| Всего | 90 | 1 (1,1±1,1%) | 0 |
| Сельские жители | 100 | 7 (7,0±2,5%) | 0 |

Таблица 2. Инфицированность кур и их экскрементов бактериями *S. enteritidis* и *S. typhimurium*

| Всего обследовано | | Положительный тест на <i>S. enteritidis</i> | Положительный тест на <i>S. typhimurium</i> |
|---------------------|----|---|---|
| Куры | 30 | 8 (26,7±8,1%) | 0 |
| Куриные экскременты | 20 | 3 (15,0±8,0%) | 0 |

Обращает внимание различный уровень инфицированности сальмонеллами яиц, производимых на птицефабриках и продаваемых сельскими жителями. Если в первом случае выявление сальмонелл составляет 1,1±1,1%, то во втором - 7,0±2,5% ($p < 0,05$). В то же время на обследованной птицефабрике инфицированность кур бактериями *S. enteritidis* оказалась довольно высокой - 26,7±8,1%. Поэтому неудивительно, что на этом фоне сальмонеллы выявляются и в куриных экскрементах - 15,0±8,0%.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в Грузии инфицированность кур и куриных яиц сальмонеллами довольно высока, чем и следует объяснить большую роль указанных продуктов в передаче сальмонеллез [1], а также изменение возрастной структуры больных в Грузии в настоящее время; в частности, в последние годы сальмонеллезы с одинаковой интенсивностью поражают как детей, так и взрослых.

Полученные результаты опроса выявили, что население Тбилиси, также как и других крупных городов Грузии, приобретает преимущественно яйца, производимые на птицефабриках, и значительно реже от частных лиц (ввиду различия в ценах и большей доступности), что отражается на показателе распространения инфекции.

Таким образом, изменение этиологической структуры сальмонеллезов в Грузии, наблюдаемое в последние годы, резкое возрастание этиологической роли *S. enteritidis* и изменение эпидемиологиче-

ских особенностей в значительной мере объясняют высокий уровень инфицированности кур и куриных яиц, являющихся ведущими факторами в распространении этих бактерий. Полученные данные подчеркивают необходимость усиления санитарных и санитарно-ветеринарных правил в производстве, переработке и реализации изученных продуктов, а также при их применении в качестве пищевых продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мchedlishvili T., Imnadze P., Gelovani D. Эпидемиологические особенности сальмонеллезов в Грузии. Аллергология и иммунология-2010; 11(2): 121-123.
2. Солодовников Ю.П., Тибекин А.Т., Черкасова Л.В., Лыткина И.Н., Яаицев Б.Е. Распространение сальмонеллезов в Москве и пути их профилактики. Журн. микробиол. 2004; 5: 36-39.
3. Denny J., Hernandez Pezzi G., Threlfall J., Westrelle I., Feisher I. A quarterly update on food and waterborne diseases in Europe - summary of data for the third quarter of 2007. Euro Surveill. 2008; 13(11):pii=8069. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8069>.
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the European Food Safety Authority (EFSA). The Community Summary Report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in the European Union in 2008, Stockholm, Parma, 2010. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1496.htm>
5. Frank C., Kasbohrer A., Stark K., Werber D. Mar-

ket decrease in reporting incidence of salmonellosis driven by lower rates of Salmonella enteritidis infections in Germany in 2008. A continuing trend. Euro Suviell. 2009, 14(11), pii=19154. Available online:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19154>
6. Salmonella in eggs - a gift from Spain? Int. Poultry Prad. 2006; 14(8): 9-11.

SUMMARY

CONTAMINATION OF SOME FOOD PRODUCTS WITH SALMONELLA IN GEORGIA

Mchedlishvili T., Gelovani D., Mchedlishvili I., Barnabishvili N.

*Tbilisi State Medical University, Department of Public Health;
Medical firm "Test-Physicians House", Tbilisi, Georgia*

Salmonella infections in Georgia are usually caused by *S. enteritidis* and *S. typhimurium*. Food products represent a leading vehicle in transmission of *S. enteritidis*, which predominates over other serotypes. The goal of our research was to study contamination of chickens and chicken eggs with *S. enteritidis* and *S. typhimurium*. Overall 90 chicken eggs, obtained from various poultries, 100 eggs, sold by peasant and 30 chicken and their excrements were tested. Cer Test Salmonella – immunochromatography one stage analysis were employed for detecting of salmonella microbe. Chickens and chicken eggs were

contaminated with bacteria *S. Enteritidis*. The microbe isolation rate from eggs was $4.2 \pm 1.4\%$. It was 1.1 for eggs from poultries and 7.0 ± 2.5 for eggs from peasant vendors. Chicken's contamination was found to be high - $26.7 \pm 8.1\%$.

The research data showed the prevalence of *S. Enteritidis* in etiology of salmonella infections in Georgia.

Key words: food products, chickens, chicken eggs, *S. Enteritidis*, salmonella infections.

РЕЗЮМЕ

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ САЛЬМОНЕЛЛАМИ НЕКОТОРЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ В ГРУЗИИ

Мчедлишвили Т.И., Геловани Д.О., Мчедлишвили И.М., Барнабишвили Н.О.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент общественного здоровья;
Медицинская фирма «Тест - дом врачей», Тбилиси, Грузия*

В настоящее время, в Грузии причиной распространения сальмонеллезной инфекции, как правило, являются бактерии *S. enteritidis* и *S. typhimurium*. Доминирующее положение занимает *S. enteritidis*, в передаче которого ведущим является пищевой фактор.

Авторами изучена инфицированность кур и куриных яиц бактериями *S. enteritidis* и *S. typhimurium*. Исследованы 90 куриных яиц различных птицефабрик Грузии и 100 куриных яиц, продаваемых сельскими жителями, а также 30 кур и куриных экскрементов на одной из птицефабрик. Для выявления сальмонелл использован Cer Test Salmonella - иммунохроматографический одно-

стадийный анализ для качественного выявления бактерий рода *Salmonella*. Установлено, что куры и яйца были инфицированы только бактериями *S. enteritidis*. Выявление этих бактерий в яйцах составило, в среднем, $4,2 \pm 1,4\%$, в том числе в яйцах птицефабрик - $1,1\%$, а в яйцах, продаваемых сельскими жителями - $7,0 \pm 2,5\%$. Высокой оказалась и инфицированность кур - $26,7 \pm 8,1\%$.

Полученные данные объясняют доминирующую роль *S. enteritidis* в этиологии сальмонеллезов в Грузии в настоящее время. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости усиления санитарных и санитарно-ветеринарных правил в производстве, переработке и реализации изучен-

ных продуктов, также как и при изготовлении из них пищи.

რეზიუმე

სალმონელებით ზოგიერთი საკვები პროდუქტის ინფიცირება საქართველოში

თ. მჭედლიშვილი, დ. გელოვანი, ი. მჭედლიშვილი, ნ. ბარნაბიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დეპარტამენტი; სამედიცინო ფირმა “ტესტი – ექიმთა სახლი”, თბილისი, საქართველო

საქართველოში სალმონელოზის ძირითადი გამომწვევია *S. enteritidis* და *S. typhimurium*. დღეისათვის წამყვანი ადგილი უკავია *S. enteritidis*, რომლის გავრცელებაში ძირითად როლს საკვები პროდუქტი თამაშობს.

შესწავლილ იქნა ზოგიერთი საკვები პროდუქტის, კერძოდ ქათმის კვერცხისა და ქათმების ინფიცირების დონე *S. enteritidis* და *S. typhimurium*-ის ბაქტერიებით. გამოვიკვლიეთ მეფრინველეობის სხვადასხვა ფაბრიკის 90 კვერცხი და სოფლის მცხოვრებთა მიერ სხვადასხვა სოფლიდან თბილისის ბაზრებში

სარეალიზაციოდ შემოტანილი 100 კვერცხი. ასევე, გამოკვლეულ იქნა თბილისის მასლობლად მდებარე ერთ-ერთ მეფრინველეობის ფაბრიკაში 30 ქათმისა და ამ ფაბრიკაში ქათმის ექსკრემენტების ინფიცირების დონე. გამოსაკვლევე მასალაში სალმონელების იდენტიფიცირების მიზნით გამოიყენებოდა Cer Test Salmonella, რომელიც წარმოადგენს იმუნოქრომატოგრაფიულ ანალიზს *Salmonella*-ს გვარის მიკრობების ხარისხობრივი გამოვლენისათვის. დადგენილ იქნა, რომ ქათმები და მათი კვერცხი ინფიცირებული იყო *S. enteritidis* მიკრობებით. კვერცხებიდან ეს ბაქტერიები გამოიყო, საშუალოდ $4,2 \pm 1,4\%$ -ში, მეფრინველეობის ფაბრიკებში დამზადებული კვერცხებიდან $-1,1\%$ -ში, ხოლო ცალკეულ პირთა მიერ სოფლიდან შემოტანილი კვერცხებიდან $-7,0 \pm 2,5\%$ -ში. ასევე მაღალი იყო ქათმების ინფიცირების დონე სალმონელებით $-26,7 \pm 8,1\%$.

მიღებული შედეგებით საქართველოში სალმონელოზის ეტიოლოგიაში სადღეისოდ დომინირებენ *S. enteritidis* ბაქტერიები. ავტორთა დასკვნით საჭიროა სანიტარიული და სანიტარიულ-ვეტერინარული ღონისძიებების გაძლიერება შესწავლილი პროდუქტების წარმოების, დამუშავებისა და რეალიზაციის დროს, ისევე როგორც მათგან საკვების დამზადებისას.

РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ РАЧА-ЛЕЧХУМСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ И ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Куготи И.Е., Вепхвадзе Н.Р.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент превентивной медицины и здоровья окружающей среды, Тбилиси, Грузия*

Основным источником облучения населения является природный радиационный фон (РФ), величина которого в зависимости от местонахождения колеблется в пределах от 1 до 10 мЗв/г и, в среднем, составляет 2,4 мЗв/г.

Изменение окружающей среды человеком и его деятельность могут увеличить дозы «нормального» облучения за счет естественных источников. Примеры такой деятельности – добыча полезных ископаемых, использование строительных

материалов минерального происхождения и минеральных удобрений, содержащих повышенное количество радионуклидов уранового и ториевого рядов, сжигание ископаемого топлива, в частности угля, приводящие к выбросу естественных радионуклидов (^{226}Ra , ^{228}Ra , ^{232}Th и др.) и др. Нахождение в помещениях с недостаточной скоростью вентиляции часто ведет к повышению облучения, вызванного накоплением газообразных радионуклидов и продуктов их распада. Наибольший вклад в дозу облучения в этом случае дает радон ^{222}Rn – дочерний продукт ^{226}Ra , который, в свою очередь, является членом радиоактивного ряда, образуемого продуктами распада ^{238}U . Примерно в 20 раз меньший вклад в дозу в этом случае имеет ^{220}Rn (Tn) – член радиоактивного ряда ^{232}Th . В зонах с умеренным климатом концентрация радона в закрытых помещениях, в среднем, в 8 раз выше, чем в наружном воздухе.

При превышении определенного порога дозы облучения могут развиваться как детерминированные, так и стохастические эффекты облучения. Развитие детерминированных эффектов, в основном, связано с летальными радиационными повреждениями клеток. В основе же развития стохастических эффектов лежат нелетальные мутационные изменения в облученной клетке, которые не вызывают ее гибели, однако, ведут к ее генетической трансформации. В случае развития изменений в соматических клетках организма, у облученного индивидуума повышается риск возникновения злокачественных опухолей и лейкоза. Если подобные изменения имеют место в половых клетках облученных индивидуумов, то повышается вероятность развития неблагоприятных эффектов у потомства.

Несмотря на малое количество случаев радиогенного рака, в условиях глобального ухудшения состояния окружающей среды весьма актуально исследование естественного РФ, определение эффективных доз облучения населения за счет внешних источников облучения и их оценка с точки зрения влияния на состояние здоровья [1-5].

Целью исследования являлось изучение радиологической ситуации Рача-Лечхумского региона Грузии (Амбролаурский, Онский, Лентехский, Ца-

герский районы) с определением и гигиенической оценкой эффективных доз внешнего облучения населения.

Материал и методы. Измерение РФ открытых местностей и закрытых помещений проводилось с применением сцинтиляционного прибора СРП-68-01 (Россия).

Измерения в каждой точке проводились неоднократно - 10 раз посредством регистрации минимальных и максимальных мощностей и определения среднего показателя.

Исследован РФ открытых местностей (Амбролаури - 698, Они - 335, Лентехи - 263, Цагери - 155, всего 1451 точка) и помещений (Амбролаури - 1754, Они - 623, Лентехи - 878, Цагери - 450, всего 3705 точек). Всего проведено измерение 5156 точек (51560 измерений).

Эффективные дозы облучения населения за счет внешних источников определялись с учетом того, что они в открытой местности проводят всего 20% суточного времени, а в помещениях - 80%. Коэффициент перехода от поглощенной дозы в воздухе к значению эффективной дозы принимался равным 0,7 мЗв/мГр для взрослого населения [6].

Проведен дисперсионный анализ материала. Сравнение средних показателей проводили с помощью *t* критерия по Стьюденту. Математическая обработка материала осуществлялась на компьютере типа IBM по программам Microsoft EXCEL и Math&Statistic системы WINDOWS с использованием статистических пакетов - SPSS и Statistic.

Результаты и их обсуждение. Исследованиями открытых местностей Рача-Лечхумского региона установлено, что величина РФ на его территории колеблется в пределах от 58,0 до 169,0 нГр/ч. Средний показатель составил 108,9 нГр/ч.

Наименьший показатель РФ открытых местностей обнаружен в с. Шкмери Онского района (58,0 нГр/ч), наивысший - в с. Сахаша Лентехского района (169,0 нГр/ч).

Сравнительно низкие показатели РФ выявлены

в с. Хотевы Амбролаурского района (70,7 нГр/ч) и в селах Боква (60,0 нГр/ч) и Мравалдзали (62,0 нГр/ч) Онского района. Обнаружен сравнительно высокий РФ в Лентехи (155,1 нГр/ч), а также в селах Текали (164,0 нГр/ч), Фанага (154,9 нГр/ч) и Леушери (153,3 нГр/ч) Лентехского района.

Показатель РФ в районах Рача-Лечхумского региона колебался в пределах от 83,4 нГр/ч (Амбролаурский р-н) до 153,7 нГр/ч (Лентехский р-н). Средний показатель РФ в Онском районе составил 87,7 нГр/ч, в Цагерском районе - 110,7 нГр/ч (таблица).

Таблица. Средние показатели РФ открытых местностей и помещений Рача-Лечхумского региона Грузии и эффективные дозы внешнего облучения населения

| Наименование местности | Радиационный фон (нГр/ч) | | Эффективная доза внешнего облучения (мЗв/г) | | |
|------------------------|--------------------------|-----------|---|-----------------|----------------|
| | Открытые местности | Помещения | Открытые местности (20%) | Помещения (80%) | Суммарная доза |
| Амбролаурский район | 83,4 | 113,0 | 0,10 | 0,55 | 0,65 |
| Онский район | 87,7 | 120,6 | 0,11 | 0,59 | 0,70 |
| Лентехский район | 153,7 | 167,4 | 0,19 | 0,82 | 1,01 |
| Цагерский район | 110,7 | 148,6 | 0,14 | 0,73 | 0,87 |
| Рача-Лечхумский регион | 108,9 | 137,4 | 0,14 | 0,67 | 0,81 |

При сравнении полученных результатов с данными литературы, согласно которым в различных странах мира показатель РФ, в среднем, составляет 60 нГр/ч [6], обнаружилось, что Рача-Лечхумский регион принадлежит к территориям со сравнительно высоким естественным РФ, что, учитывая климато-географические условия Грузии, вполне естественно.

Исследование помещений показало, что величина РФ колеблется в пределах от 68,0 до 192,0 нГр/ч. Средний показатель составляет 137,4 нГр/ч (таблица). Наименьший показатель РФ отмечается в с. Цеси Амбролаурского района (68,0 нГр/ч), наивысший - в с. Сахашы Лентехского района (192,0 нГр/ч). Следует отметить, что РФ помещений также сравнительно высокий и в других селах Лентехского района (Текали - 187,8 нГр/ч, Леушери - 168,4 нГр/ч, Лентехи - 167,8 нГр/ч), что следовало ожидать, учитывая что на этой территории РФ открытых местностей превышает показатели РФ других районов и, как известно, наибольший вклад в формирование дозы излучения помещений вносит излучение строительных материалов, которые производятся чаще всего из местного сырья. В связи с этим, наличие сравнительно высокого РФ в Лентехском районе следует признать естественным явлением.

При сравнении РФ помещений Рача-Лечхумского региона (137,4 нГр/ч) с данными различных стран мира (в среднем 84,0 нГр/ч) выявлено, что в по-

мещениях Рача-Лечхумского региона более высокая доза облучения, что предполагаем следует объяснить сравнительно высоким содержанием естественных радионуклидов в строительных материалах [6].

Исходя из полученных данных, касающихся РФ открытых местностей и помещений, была определена среднегодовая эффективная доза облучения населения Рача-Лечхумского региона за счет естественных источников внешнего облучения, которая составила 0,81 мЗв/г. Аналогичная доза для населения мира, в среднем, составляет 0,48 мЗв/г [6].

Полученные данные позволяют заключить, что среднегодовая эффективная доза облучения населения Рача-Лечхумского региона за счет внешнего облучения является сравнительно высокой и требует проведения адекватных мероприятий по ее снижению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аклев А.В. Радиация и жизнь. 2005. http://un.csu.ru/gazeta/29/567_1.html
2. Василенко О.И. Радиационная экология. М.: Медицина; 2004: 216.
3. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: beir vii Phase 2. The National Academies Press. Washington: 2006.
4. Ionizing radiation fact book. EPA-402-F-06-061. March 2007.

5. Radiation, people and the environment. IAEA: 2004.
6. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. Volume I: Sources. Annex B. Exposures from natural radiation sources. 89-93.
7. <http://www.unscear.org/docs/reports/annexb.pdf>
8. http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_1.html

SUMMARY

RADIOECOLOGICAL SITUATION OF RACHA-LECHKHUMI REGION OF GEORGIA AND HYGIENIC ASSESSMENT OF EXTERNAL IRRADIATION DOSES OF POPULATION

Kugoti I., Vepkhvadze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Tbilisi, Georgia

Radioecological situation in Racha-Lechkhumi region of Georgia (Ambrolauri, Oni, Lentekhi, Tsageri districts) and annual effective doses of external irradiation of population have been studied. It was found that outdoor radiation background in Racha-Lechkhumi region is 58,0-169,0 nGy/h; average index is 108,9 nGy/h. Indoor radiation background is 68,0-192,0 nGy/h; average index is 137,4 nGy/h. The average annual effective dose of external irradiation of population in Racha-Lechkhumi region is 0,81 mSv/y, which exceeds the dose of similar type registered in most of countries. The implementation of adequate preventive measures for its reduction is required.

Key words: outdoor irradiation, Radioecology, north-western Georgia (Caucasus).

РЕЗЮМЕ

РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ РАЧА-ЛЕЧХУМСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ И ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Куготи И.Е., Вепхвдзе Н.Р.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент превентивной медицины и здоровья окружающей среды, Тбилиси, Грузия

Изучена радиоэкологическая ситуация Рача-Лечхумского региона (Амбролаурский, Онский, Лентехский, Цагерский районы); с гигиенической

точки зрения оценены среднегодовые эффективные дозы внешнего облучения населения.

Радиационный фон открытых местностей Рача-Лечхумского региона колеблется в пределах 58,0-169,0 нГр/ч; средний показатель составляет 108,9 нГр/ч. Радиационный фон помещений колеблется в пределах от 68,0 до 192,0 нГр/ч; средний показатель составляет 137,4 нГр/ч.

Среднегодовая эффективная доза внешнего облучения населения Рача-Лечхумского региона составляет 0,81 мЗв/г, что превышает аналогичные показатели различных стран мира. Результаты проведенного исследования диктуют необходимость проведения адекватных мероприятий по ее снижению.

რეზიუმე

რაჭა-ლენხუმის რეგიონის რადიოეკოლოგიური სიტუაცია და მოსახლეობის გარეგანი დასხივების დოზების ჰიგიენური შეფასება

ი. კუგოტი, ნ. ვეფხვაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პრევენციული მედიცინისა და გარემოს ჯანმრთელობის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია რაჭა-ლენხუმის რეგიონის (ამბროლაურის,ონის,ლენტეხის,ცაგერის რაიონები) რადიოეკოლოგიური სიტუაცია, განსაზღვრული და ჰიგიენურად შეფასებულია მოსახლეობის დასხივების საშუალო წლიური ეფექტური დოზები გარეგანი დასხივების ხარჯზე.

რაჭა-ლენხუმის რეგიონის ღია ადგილების რადიაციული ფონის სიდიდე მერყეობს 58,0-დან 169,0 ნგრ/სთ-ის ფარგლებში; საშუალო მაჩვენებელი შეადგენს 108,9 ნგრ/სთ-ს. შენობების რფის სიდიდე 68,0-დან 192,0 ნგრ/სთ-ის ფარგლებშია. საშუალო სიდიდე 137,4 ნგრ/სთ-ს შეადგენს.

ბუნებრივი გამომსხივებელი წყაროებიდან რაჭა-ლენხუმის რეგიონის მოსახლეობის მიერ მიღებული საშუალო წლიური ეფექტური დოზა 0,81 მზვ/წ-ია, რაც აღემატება ანალოგიურ მაჩვენებელს მსოფლიოს მოსახლეობისათვის. აღნიშნულის გათვალისწინებით, აუცილებელია ღონისძიებების გატარება მისი შემცირების მიზნით.

ЗНАЧЕНИЕ САМОРЕГУЛЯЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПСИХОГЕННОГО СТРЕССА ДО ФОРМИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС

Матитаишвили Т.Ц., Домианидзе Т.Р., Чичинадзе К.Н., Панцулая И.Н., Хананашвили М.М.

Центр наук по изучению жизни, Тбилиси, Грузия

За последние десятилетия всё больше возрастает число заболеваний нервно-психического характера. Среди них значительное место занимает депрессия [8,12]. Наиболее часто депрессивные состояния индуцированы стрессогенными факторами психогенной природы [9,11]. Сложилось так, что, когда говорят о стрессе, прежде всего, имеют в виду патогенный стресс, несмотря на то, что еще Ганс Селье, создатель учения о стрессе, показал, что гормональные изменения при стрессе могут приводить к болезням сердца, артериальной гипертензии и другим расстройствам, которые он назвал «болезнями адаптации» [1,3]. На самом деле состояние общего адаптационного синдрома содержит мощные саморегуляционные защитные механизмы, которые как раз и призваны предупредить наш организм о возможных последствиях отрицательного воздействия [1,3,6]. Литературные данные и наши исследования показали, что в ответ на стрессогенное воздействие активируются саморегуляционно-компенсаторные механизмы, которые способствуют оптимальному функционированию мозга на протяжении определенного времени и препятствуют возникновению патологии. Одним из важнейших звеньев (компонентов) этого механизма является саморегуляция поведения [2,6,7]. Исходя из вышесказанного, важной задачей является создание новых моделей психогенных расстройств у экспериментальных животных с целью изучения переходного периода - от начала стрессогенного воздействия до формирования патологических нарушений нервно-психического характера, в том числе и депрессивного состояния. В наших экспериментах моделирование депрессивного состояния достигали путём хронического применения стрессогенных факторов психогенной природы.

Целью данного исследования явилось изучение саморегуляционного поведения на разных этапах психогенного стресса до формирования депрессивно-подобного состояния у крыс.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 40 самцах белых лабораторных крыс линии Вистар массой 200-250 г. В течение эксперимента все животные неограниченно принимали стандартную пищу и воду. Животные были разделены на две группы. I группа (n=30) подвергалась стрессогенному воздействию. II группа (n=10) служила контролем. После окончания процедуры стрессирования I группа была разделена на две подгруппы (n=15), из которых первой в течение 14 дней давали (перорально) селективный ингибитор обратного захвата серотонина – флуоксетин (антидепрессант), в дозе 40 мг/кг. Вторая половина I группы животных в течение двухнедельного «отдыха» не получала никаких фармакологических препаратов.

Депрессивно-подобное состояние на крысах достигалось путём хронического психогенного стрессирования. Стрессирование проводилось в челночной камере (Хананашвили М.М., Домианидзе Т.Р. Авторское свидетельство № 1506474 А1, 1989 г). Данная модель стрессирования представляет собой модифицированный вариант реакции активного избегания [2,5]. В самом начале эксперимента (первая - поступательная стадия стресса) у крыс сперва вырабатывали реакцию активного избегания на стук метронома (100 ударов/мин), а затем, после его закрепления, уже на тон (500 гц). Затем производили одновременное тестирование обеих реакций активного избегания в течение одного опыта (вторая стадия стресса). Условные раздражители применяли в случайном порядке. Для этого использовали генератор псевдослучайных чисел программы Excel (Microsoft Office 2003). Последняя задача являлась невыполнимой для животного, и длительное пребывание в таких условиях могло вызвать депрессивно-подобное состояние. Процедура стрессирования животных проводилась ежедневно, в течение 48 дней, при постоянной регистрации всех поведенческих показателей. Эмоциональное состояние животных исследовали в тесте «открытое поле». Для оценки

депрессивного статуса применялись тесты «принудительного плавания» [10] и «подвешивания за хвост» [8].

Статистическую обработку данных проводили посредством t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что на разных этапах развития психогенного стресса изменения поведенческих показателей закономерны.

В период выработки обеих реакций активного избегания, сперва на стук метронома, а затем после его закрепления, уже на тон (первая - поступательная стадия стресса), наблюдались изменения ряда поведенческих и эмоциональных пока-

зателей. С начала стрессогенного воздействия до выработки реакции активного избегания постепенно увеличивались длительность вертикальных стоек и число межсигнальных переходов. Эти изменения ослабевали по мере выработки оборонительных реакций и полностью исчезали после их закрепления. После первого этапа стрессирования в тесте «открытого поля», по сравнению с контрольной группой незначительно снижалась двигательно-исследовательская активность (число пересеченных квадратов), продолжительность груминга, увеличивался латентный период двигательной активности. На данном этапе стрессирования также незначительно уменьшалась подвижность животных в тестах «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост» (таблицы 1,2).

Таблица 1. Поведенческие показатели животных, связанные с процедурой стрессирования

| Стадии стресса | I стадия | II стадия | III стадия |
|--|----------|--------------------|--------------------|
| длительность вертикальных стоек (мин.) | 1,2±0,3 | 8,6±0,9 p<0,01 | 0,2±0,14 p<0,01 |
| длительность горизонтальных стоек (мин.) | 4,1±0,5 | 5,2±1,1 | 0,4±0,05 p<0,01 |
| кол-во межсигнальных переходов | 8,1±0,7 | 22,3±1,9 p<0,01 | 1,6±0,4 p<0,01 |

Таблица 2. Поведенческие показатели животных на разных этапах стресса и после двухнедельного применения флуоксетина

| Стадии стресса | I стадия | II стадия | III стадия | После применения флуоксетина |
|--|-----------|--------------------|--------------------|------------------------------|
| Количество пересеченных квадратов в тесте «открытого поля» | 67,7±10,1 | 32,4±0,5 p<0,05 | 10,1±0,2 p<0,01 | 18±2,2 p<0,05 |
| Латентный период двигательной активности в тесте «открытого поля» (сек.) | 0,3±0,14 | 2,2±0,46 p<0,01 | 4,1±0,6 p<0,05 | 1,6±0,4 p<0,01 |
| Длительность подвижности в тесте «Порсольта» (мин.) | 3,9±0,51 | 3,8±0,4 | 1,7±0,33 p<0,01 | 3,1±0,56 p<0,05 |
| Длительность подвижности в тесте «подвешивания за хвост» (мин.) | 4,1±0,7 | 3,9±0,4 | 2,8±0,5 p<0,05 | 4,2±0,51 p<0,05 |

Одновременное применение обеих реакций активного избегания в течение одного опыта (вторая стадия стресса) в первый же день вызывало нарушение адекватного направления прыжка; число правильных ответов не превышало 5-30%, и в последующие дни этот уровень оставался стабильным. На этом этапе стрессирования животные становились легко возбудимыми, их помещение в экспериментальную камеру уже вызывало реак-

цию сопротивления. Достоверно увеличивались длительность вертикальных стоек и количество межсигнальных переходов (в 3-4 раза). С увеличением данных показателей в последующие дни стрессирования число правильных ответов возрастало до 55%. Задача по-прежнему оставалась непреодолимой для животных. В тесте «открытого поля» статистически достоверно снижалась двигательно-исследовательская активность (число

пересеченных квадратов) и увеличивался латентный период двигательной активности (таблица 2). Уменьшение подвижности животных в тестах «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост» было статистически недостоверным. Нашими предыдущими исследованиями [1,2,4,7] было показано, что для этой стадии стресса характерна обратимость эмоционально-поведенческих нарушений путем устранения стрессогенных факторов. На основании наших исследований и литературных данных можно предположить, что в период этой стадии дополнительно активируются компенсаторные механизмы, которые способствуют оптимальному функционированию мозга на протяжении определенного времени и препятствуют возникновению патологии [1,2,7].

При продолжительном стрессировании (1,5 месяца) вторая стадия стресса переходит в глубокую (третью) стадию. На данном этапе стрессирования у животных статистически достоверно ($p < 0,01$) уменьшались все поведенческие показатели, связанные с процедурой стрессирования (таблица 1). Они становились пассивными. В ответ на условный сигнал животные оставались в центральном отделении камеры и реагировали только на электрошоковое раздражение. В тесте «открытого поля» статистически достоверно ($p < 0,01$) снижались двигательная-исследовательская активность (число пересеченных квадратов), увеличивался латентный период двигательной активности ($p < 0,01$) (таблица 2). Достоверно уменьшалась ($p < 0,05$) подвижность в тестах «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост». Все вышеописанные поведенческие изменения указывают на депрессивно-подобное состояние животных. Эти изменения нормализовывались при применении (перорально) антидепрессанта флуоксетина в дозе 40 мг/кг, в течение 14 дней. В частности, двухнедельный курс терапии флуоксетином резко улучшал двигательную активность крыс (таблица 2). У второй половины I группы животных, которая в течение двухнедельного «отдыха» не получала никаких фармакологических препаратов, улучшения не наблюдалось.

Результаты настоящего исследования подтверждают полученные ранее данные [1,2,4,7], что на разных этапах развития психогенного стресса изменения поведенческих показателей носят закономерный и саморегуляционный характер. Данные изменения являются компенсаторными, так как

на протяжении определенного времени препятствуют возникновению патологии. Длительное пребывание в непреодолимых для животного условиях (применение обеих реакций активного избегания в пределах одного опыта) приводит к истощению (исчерпыванию) саморегуляционных механизмов поведения, что ведет к формированию депрессивно-подобного состояния.

Работа выполнена в рамках гранта национального научного фонда GNSF/ST08/6-464.

ЛИТЕРАТУРА

1. მ. ხანანაშვილი. ინფორმაციული სტრესი. თბ.: საქ. მეცნიერ. აკად. გამომც., 2008; 166.
2. Домианидзе Т.Р., Хананашвили М.М. Фармакологический эффект имипрамина на разные стадии развития психогенного стресса у крыс. Известия АН Груз. 2006; сер. биол. А, 32 (5): 973-978.
3. Хананашвили М.М. Проблема переходного состояния от нормы к патологии в учении о высшей нервной деятельности. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2007; 2: 2-6.
4. Хананашвили М.М. Психогенный стресс: теория, эксперимент, практика. Вестник Российской Академии Медицинских Наук 1998; 8: 13-16.
5. Хананашвили М.М., Домианидзе Т.Г. Способ моделирования невроза. Авторское свидетельство 1989; № 1506474.
6. Хананашвили М.М., Реберг Г. Саморегуляция поведения в условиях возрастающих нагрузок на аналитико-синтетическую деятельность мозга у кошек. Журн. высш. нерв. деят. 1981; 31(4): 123-129.
7. Devidze N., Gogoberidze M., Orjonikidze Ts. Behaviour of rats in the conditions of psychogenic stress. Proc. Georgian Acad. Sci. 1997; Biol. Ser., 23 (1-6): 17-20.
8. Hinojosa F.R., Spricigo L. Jr, Izido G.S., Bruske G.R., Lopes D.M., Ramos A. Evaluation of two genetic animal models in behavioral tests of anxiety and depression. Behav Brain Res. 2006; 168 (1): 127-136.
9. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F. Behavioral and physiological markers of experimental depression induced by social conflicts (DISC) Aggress. Behav. 1998. 24:271-286.
10. Porsolt Rd, Anton G, Blavet N, Jalfre M (1978) Behavioural despair in rats : a new model sensitive to antidepressant treatments. Eur. J Pharmacol 47:379-391.
11. Willner P. Validity, reliability and utility of chronic mild stress model of depression: a 10-year review

and evaluation. *Psychopharmacol. (Berl)* 1997; 134(4):319-329.

12. Willner P, Mitchell PJ. The validity of animal model of predisposition to Depression. *Behav Pharmacol.* 2002; 13:169-188.

SUMMARY

STUDY OF SELF-REGULATING BEHAVIOR AT DIFFERENT STAGES OF PSYCHOGENIC STRESS BEFORE THE FORMATION OF DEPRESSIVE-LIKE STATE IN RATS

Matitaishvili T., Domianidze T., Chichinadze K., Pantsulaia I., Khananashvili M.

Life Science Research Center, Tbilisi, Georgia

During last decades abnormalities of neuro-psychic sphere have become a topic of great interest. Among them an important place takes depression. Psychogenic factors are commonly the most frequent cause of depressive condition, and till now the study of so-called transitional period (from the beginning of stressor action till the formation of depressive state) continues to be an actual task of scientific research. Minding this, we studied the self-regulating behavior in rats in different stages of psychogenic stress till the formation of depression-like condition. To access the behavioral changes, the "open field" test, FST (forced swimming test, "Porsolt" test) and TST (tail suspension test) were used. We also registered behavioral indices while applying stressors. Stress was applied in a modified shuttle chamber. At the very beginning of the study (the first stage of stress - alarm) an animal was forced to develop a reaction of active avoidance on metronome beats (100 beats per second), later, after its fixation, the same reaction was developed on tone (500 Hz). Then simultaneous testing of two developed reactions of active avoidance was performed (the second stage of stress). After the long-term application of stressors (48 days) the second stage of stress proceeds into the deep (the third) one. On this stage animals showed decreased motor activity in the "open field" test, decreased mobility in FST and TST, changes being statistically valid. All behavioral changes indicating depression-like condition in the animals were normalized after per os administration of antidepressant Fluoxetine at doses of 40 mg/kg.

The results obtained in the study confirm that on different stages of psychogenic stress changes in behavioral indices are natural and self-regulating. They appear to be compensatory as only on their exhaustion the depression-like condition is formed.

Key words: psychogenic stress, self-regulating behavior, depression, rats.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ САМОРЕГУЛЯЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПСИХОГЕННОГО СТРЕССА ДО ФОРМИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС

Матитаишвили Т.Ц., Домианидзе Т.Р., Чичинадзе К.Н., Панцулая И.Н., Хананашвили М.М.

Центр наук по изучению жизни, Тбилиси, Грузия

На протяжении последних десятилетий особенно актуальной проблемой являются расстройства нервно-психического характера. Среди них значительное место занимает депрессия. Наиболее часто депрессивные состояния индуцированы факторами психогенной природы. Важной задачей остается изучение переходного периода от начала стрессогенного воздействия до формирования депрессивного состояния. Исходя из этого нами было изучено саморегуляционное поведение крыс на разных этапах психогенного стресса до формирования депрессивно-подобного состояния. Поведение животных оценивалось тестами «открытого поля», «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост». Регистрировались также поведенческие показатели животных во время процедуры стрессирования.

Стрессирование проводилось в модифицированной челночной камере. В самом начале эксперимента (первая-поступательная стадия стресса) у крыс сперва вырабатывали реакцию активного избегания на стук метронома (100 ударов/мин), а затем, после его закрепления, уже на тон (500 гц). После производилось одновременное тестирование двух реакций активного избегания в течение одного опыта (вторая стадия стресса). При про-

должительном стрессировании (48 дней) вторая стадия стресса переходила в глубокую (третью) стадию. На данном этапе стрессирования у животных статистически достоверно уменьшалась двигательная активность в тесте «открытого поля», подвижность в тесте «Порсольты» (принудительное плавание) и в тесте «подвешивания за хвост». Все вышеописанные поведенческие изменения, указывающие на депрессивно-подобное состояние животных, нормализовывались при применении (перорально) антидепрессанта флуоксетина в дозе 40 мг/кг.

Полученные нами результаты подтверждают, что на разных этапах развития психогенного стресса изменения поведенческих показателей носят закономерный и саморегуляционный характер. Данные изменения являются компенсаторными, так как только после исчерпывания саморегуляционных механизмов поведения формируется депрессивно-подобное состояние.

რეზიუმე

თვითრეგულაციური ქცევის მნიშვნელობა ფსიქოგენური სტრესის სხვადასხვა ეტაპზე დეპრესიის ჩამოყალიბებამდე

თ. მათითაიშვილი, თ. დომიანიძე, კ. ჭიჭინაძე, ი. ფანცულაია, მ. ხანანაშვილი

სიცოცხლის შემსწავლელი მეცნიერებათა ცენტრი, თბილისი, საქართველო

უკანასკნელი ათწლეულების განმავლობაში განსაკუთრებით აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს ნერვულ-ფსიქიური ხასიათის დარღვევები. მათ შორის მნიშვნელოვანი ადგილი დეპრესიას უკავია. ხშირად დეპრესიული მდგომარეობა ფსიქოგენური წარმოშობის ფაქტორებითაა ინდუცირებული (გამოწვეული). განსაკუთრებით მნიშვნელოვან ამოცანად რჩება გარდამავალი პერიოდის შესწავლა - სტრესოგენური ზემოქმედების დასაწყისიდან დეპრესიული მდგომარეობის

ჩამოყალიბებამდე. აქედან გამომდინარე, შესწავლილი იქნა თვითრეგულაციური ქცევა ვირთაგვებში ფსიქოგენური სტრესის განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე დეპრესიის ჩამოყალიბებამდე. ცხოველების ქცევის შესასწავლად გამოყენებული იქნა “ღია ველის”, “იძულებითი ცურვის”, “კუღზე დაკიდების” ტესტები. ექსპერიმენტის განმავლობაში რეგისტრირდებოდა აგრეთვე სტრესირების პროცედურასთან დაკავშირებული ქცევითი მახვენებლები.

სტრესირების პროცედურა ხორციელდებოდა აქტიური განრიდების რეაქციის მოდიფიცირებული მეთოდით. ექსპერიმენტის დასაწყისში (სტრესირების პირველი სტადია) ვირთაგვას ვუმუშავებდით აქტიური განრიდების რეაქციას მეტრონომზე (100 დარტყმა/წუთში), პირობითი რეაქციის განმტკიცების შემდეგ კი ტონზე (500 ჰც). ამის შემდეგ ხორციელდებოდა ორი აქტიური განრიდების რეაქციის ტესტირება ერთი ცდის განმავლობაში (სტრესირების მეორე სტადია). ხანგრძლივი სტრესირების შემდეგ (48 დღე) მეორე სტადია გადადის ღრმა ცვლილებების (მესამე) სტადიაში. სტრესირების ამ ეტაპზე სარწმუნოდ შემცირდა ვირთაგვების მოძრაობითი აქტივობა “ღია ველის”, “პორსოლტის” (იძულებითი ცურვის ტესტი) და “კუღზე დაკიდების” ტესტებში. დეპრესიისათვის დამახასიათებელი ქცევითი ცვლილებები ნორმალისდება ანტიდეპრესანტ ფლუოქსეტინის პერორალური ადმინისტრირების შემდეგ, დოზით 40 მგ/კგ-ზე.

მიღებული შედეგების მიხედვით, ფსიქოგენური სტრესის განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე ქცევითი მახვენებლების ცვლილებები კანონზომიერია, რაც ქცევით აქტებს შორის გარკვეულ თანაფარდობაში აისახება. აღნიშნული ცვლილებები თვითრეგულაციურ-კომპენსატორულია, რადგან მხოლოდ ქცევის თვითრეგულაციური მექანიზმების ამოწურვის შემდეგ ვითარდება დეპრესიული მდგომარეობა.

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ЗАДЕРЖКЕ ПРИБАВКИ МАССЫ НОВОРОЖДЕННЫХ, ВЫЗВАННОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Квачадзе И.Д., Бекая Г.Л.

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

В некоторых обзорных работах показано, что риск отрицательного эффекта лечения дексаметазоном при хронических заболеваниях легких у недоношенных новорожденных, превосходит его возможный положительный эффект, поэтому строго рекомендовано, чтоб дексаметазон применяли лишь при острой и обоснованной необходимости [8]. Можно считать установленным, что длительное лечение дексаметазоном может вызвать системную гипертензию, перфорацию кишечника, инфекции, вентрикулярную гипертрофию, нарушения метаболизма и др. [2,5,8,9,11,12]. Наряду с указанным, специального внимания требует вопрос влияния длительной дексаметазонотерапии на показатели роста плода, так как имеются клинические данные, которые дают основание предполагать, что и в этом аспекте эффекты дексаметазона подлежат уточнению [3,14].

Следует помнить и учитывать, что дексаметазон является и ингибитором синтазы оксида азота [13], что может играть принципиальную роль в эффектах дексаметазонотерапии.

Исходя из вышеуказанного, целью настоящего исследования явилось изучение влияния дексаметазона, а вместе с ним и L-аргинина на показатели роста новорожденных (прибавка массы и длины тела).

Материал и методы. Для исследования были отобраны 20 беременных крыс, из помета которых составили четыре группы новорожденных крысят по 8 самцов в каждой (всего 32):

1. Интактные животные (первая контрольная группа);
2. Группа, которой интраперитонеально делали инъекцию физиологического раствора (вторая контрольная группа);
3. Группа, которой интраперитонеально делали инъекцию дексаметазона (первая экспериментальная группа);

4. Группа, которой вместе с дексаметазоном делали и L-аргинин (вторая экспериментальная группа).

Инъекции физиологического раствора и указанных препаратов делали с третьего по шестой день после рождения (ежедневно). Дексаметазон в обеих экспериментальных группах вводили в убывающих дозах: на 3-ий день после рождения – 0,5мг/кг, на четвертый – 0,25мг/кг, на пятый – 0,12 мг/кг и на шестой день – 0,05мг/кг. Во второй экспериментальной группе одновременно с указанными дозами дексаметазона вводили L-аргинин (500 мг/кг). Объем физиологического раствора, вводимый животными второй экспериментальной группы, соответствовал общему объему жидкости, вводимому животным второй экспериментальной группы при инъекции используемых препаратов.

Размер животных (длина – от кончика носа до основания хвоста), а также их массу измеряли у всех крысят до проведения указанных процедур, а также после их завершения на 8, 14, 20, 60 и 120 дни после рождения.

Результаты и их обсуждение. Среднестатистические результаты определения массы животных (в граммах) представлены в таблице 1. Как видно из этой таблицы, в течение первых дней после рождения вес животных во всех группах практически был одинаковый, но начиная с пятого дня, прибавка массы в группе животных, которым вводили дексаметазон в достаточной степени отставала от прибавки во всех других группах (разница статистически достоверна $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют, что 4-дневное лечение новорожденных крысят убывающими дозами дексаметазона (с 3 по 6 день после рождения) в значительной степени задер-

жало прибавку массы их тела. Введение того же объема физиологического раствора не вызвало каких-либо изменений по сравнению с интактными животными. В группе животных, которым совместно с дексаметазоном вводили высокую дозу

L-аргинина, задержка в прибавке веса (в отличие от первой экспериментальной группы) практически не наблюдалась. Масса тела у этой группы животных была вполне соизмерима с массой тела интактных животных.

Таблица 1. Динамика изменений массы тела во всех группах новорожденных животных с третьего по 120 день после рождения

| День взвешивания (отсчет от дня рождения) | Интактные животные | Иньекция физ.раствора | Иньекция дексаметазона | Иньекция дексаметазона и L-аргинина |
|---|--------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|
| 3 | 8,22±0,15 | 8,30±0,12 | 8,21±0,14 | 8,31±0,11 |
| 4 | 8,60±0,12 | 8,51±0,13 | 8,20±0,12 | 8,52±0,14 |
| 5 | 12,1±0,2 | 12,3±0,2 | 9,3±0,13 | 12,2±0,3 |
| 6 | 15,4±0,3 | 15,2±0,5 | 10,2±0,3 | 15,2±0,4 |
| 7 | 17,5±0,1 | 17,2±0,2 | 10,4±0,3 | 17,3±0,4 |
| 14 | 37,3±0,8 | 36,9±0,7 | 27,9±1,1 | 37,1±1,2 |
| 20 | 54,3±1,6 | 53,8±1,8 | 43,1±1,4 | 54,2±1,1 |
| 45 | 245,4±4,3 | 242,6±3,9 | 201,2±5,5 | 244,7±4,8 |
| 60 | 362,8±6,1 | 359,6±5,5 | 304,3±6,4 | 360,6±5,4 |
| 120 | 372,3±6,6 | 370,8±5,9 | 308,2±7,1 | 370,7±6,8 |

Рост животных в длину. По данному показателю статистически недостоверная разница между первой экспериментальной (дексаметазоновой) и

всеми остальными группами отмечалась лишь в 7 про 20 дни (таблица 2). Во все другие дни какая-либо заметная разница выявлена не была.

Таблица 2. Длина животных с 3 по 20 день (мм)

| Группы животных | III день | VII день | XIV день | XX день |
|-------------------------------------|----------|----------|----------|---------|
| Интактная | 50±3,8 | 65±5 | 88±6 | 107±7,8 |
| Иньекция физ.раствора | 52±4,1 | 64±6,7 | 87±7,2 | 105±8,6 |
| Иньекция дексаметазона | 50±4,6 | 55±6,2 | 74±5,2 | 90±9,5 |
| Иньекция дексаметазона и L-аргинина | 51±3,5 | 64±7,4 | 87±7,6 | 104±9,8 |

Как свидетельствуют приведенные данные, мы изучили как ранние, так и отдаленные результаты дексаметазонотерапии новорожденных крысят, проведенной на первой неделе после рождения. В отличие от других аналогичных исследований [1,4] мы использовали введение убывающих доз дексаметазона, что, по нашему мнению, максимально приближает к тому режиму лечения, который используется в неонатальных клиниках при 42-дневной терапии дексаметазоном с целью уменьшения длительности искусственной подачи кислорода новорожденным с малым весом [7]. Полагаем, что, выбранный нами период введения дексаметазона имеет принципиальное значение, так как он соответствует третьему триместру беременности у женщин, т.е. периоду, который для развития плода является наиболее чувствительным к внешним и внутренним воздействиям [15].

Вместе с этим, в наших исследованиях было использовано одновременное с дексаметазоном введение L-аргинина, которым мы хотели компенсировать ингибиторный эффект дексаметазона на активность синтазы оксида азота. Следует подчеркнуть, что в доступной нам литературе не удалось обнаружить исследований, которые учитывали бы этот аспект действия дексаметазона при изучении его эффективности в корреляции с проблемами неонатальной клиники.

Результаты наших опытов подтверждают, что лечение дексаметазоном в неонатальном периоде может привести к отдаленным нежелательным последствиям, конечно, мы не подразумеваем те случаи, когда дексаметазон используется в весьма ограниченном периоде времени (например, в 48-часовом периоде).

Имеется предположение, что, индуцированный дексаметазоном неадекватный прирост массы тела может быть связан с прямым его действием на процессы катаболизма и роста ткани. В качестве одного из аргументов в пользу этого предположения является то, что новорожденные не получают адекватного питания в постнатальном периоде, так как не способны найти грудь или не могут ее сосать должным образом [10], хотя ничего не говорится о том, почему дексаметазон должен привести к таким нарушениям питания. Более оправданным нам представляется другое соображение тех же авторов, которое связывается с вызванным дексаметазоном избыточным разрушением белков с вытекающими отсюда последствиями. Наряду с этим следует отметить, что малую массу тела новорожденных с хроническими заболеваниями легких, которые прошли терапию дексаметазоном, нельзя обосновать повышенным потреблением энергии или малым количеством полученных калорий [14].

Согласно нашим данным, в той группе животных, которые вместе с дексаметазоном получали и L-аргинин, вышеотмеченные нарушения не были выявлены. Животные второй экспериментальной группы практически не отличались от животных контрольных групп. Это дает нам веский довод считать, что обсуждаемый эффект дексаметазона, в основном, должен быть обусловлен его способностью ингибировать активность синтазы оксида азота.

Известно, что лечение глюкокортикоидами ассоциирует с развитием умеренно выраженной гипертензии. Было высказано предположение, что это явление имеет связь с уменьшением экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота [13]. Эти же авторы выявили, что на фоне действия 0.1-3мг/кг дексаметазона, наблюдается дозозависимое снижение эндотелий-зависимой вазодилаторной реакции микроваскулярных артериол на ацетилхоллин. При этом никаких изменений не было обнаружено в характере эндотелий-независимых вазодилаторных реакций. Вызванное дексаметазоном подавление ацетилхоллин-индуцированной вазодилатации частично было реверсировано введением в диету животных малых доз L-аргинина (50мг/кг). Авторы полагают, что вызванная дексаметазоном супрессия эндотелий-зависимой микроваскулярной вазодилатации охватывает

несколько механизмов: 1. Уменьшение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и 2. Генерацию килородных радикалов. Наряду с этим дается и рекомендация, что использованием L-аргинина и витамина С возможна коррекция (хотя бы частичная) вызванных дексаметазоном нарушений вазодилаторной функции микроваскулярных сосудов и, тем самым, коррекция, связанной с этим гипертензии.

В наших опытах, как было показано, имеет место не частичная, а практически полная реверсия индуцированных дексаметазоном изменений, что по нашему мнению должно быть обусловлено использованной нами высокой дозой L-аргинина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bakker JM, Kavelaars A, Kamphuis PJ, Zijlstra J, van Bel F, Heijnen CJ. Neonatal dexamethasone treatment induces long-lasting changes in T-cell receptor Vbeta repertoire in rats. *J Neuroimmunol.* 2001; 112 (1-2): 47-54.
2. Bal Miriam P., Willem B. de Vries, Matthijs F. M. van Oosterhout, Jan Baan, Ernst E. van der Wall, Frank van Bel, and Paul Steendijk. Long-term cardiovascular effects of neonatal dexamethasone treatment: hemodynamic follow-up by left ventricular pressure-volume loops in rats. *Journal of Applied Physiology* 2008; 104 (2): 446-450.
3. Dvorak B, Fituch CC, Williams CS, Hurst NM, Schanler RJ. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. *Pediatr Res.* 2003; 54 (1): 15-19.
4. Fligel SB, Vázquez DM, Watson SJ Jr, Neal CR Jr. Effects of tapering neonatal dexamethasone on rat growth, neurodevelopment, and stress response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 282 (1): 55-63.
5. Franco-Colín M, Villanueva I, Piñón M, Racotta R. The effects of sympathectomy and dexamethasone in rats ingesting sucrose. *Int J Biol Sci.* 2006; 2: 17-22.
6. Halliday HL, Ehrenkranz RA, and Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD001146.
7. Kothadia J., O'Shea TM., Roberts D., Auringer ST., Wearer R., Dillard RG. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator-dependency in very low weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: 22-27.

8. Lex W. Doyle, Richard A. Ehrenkranz, Henry L. Halliday. Dexamethasone Treatment after the First Week of Life for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology* 2010; 98 (4): 289-296.
9. Marta M. G. B. Mataloun, Cléa R. Leone, Maria Augusta C. Gibelli, Flávio A. C. Vaz. Effects of corticosteroids in very low birth weight newborns dependent on mechanical ventilation *Clinics* 2005; 60 (2): 79-88.
10. Neal C. R., Jr., Gabrielle Weidemann, Mohamed Kabbaj, and Delia M. Vázquez Effect of neonatal dexamethasone exposure on growth and neurological development in the adult rat. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2004; 287: 375-385.
11. Ng PC, Thompson MA, and Dear PR. Dexamethasone and infection in preterm babies: a controlled study. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 54-58.
12. Reilly J.J., Brougham M., Montgomery C., Richardson F., Kelly A., Gibson E.S. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86 (8): 3742-3745.
13. Schäfer S. C., Wallerath T., Closs E. I., Schmidt C., Schwarz P. M., Förstermann U., and Lehr H.-A. Dexamethasone suppresses eNOS and CAT-1 and induces oxidative stress in mouse resistance arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: 436-444.
14. Shrivastava A, Lyon A, and McIntosh N. The effect of dexamethasone on growth, mineral balance and bone mineralization in preterm infants with chronic lung disease. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 380-384.
15. Susan L. Andersen Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2003; 27: 3-18.

SUMMARY

POSSIBLE ROLE OF NITRIC OXIDE IN NEWBORNS WEIGHT GAIN DISORDER CAUSED BY PROLONGED DEXAMETHASONE THERAPY (EXPERIMENTAL STUDY)

Sinauridze O., Gongadze N., Kvachadze I., Bekaia G.

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy; Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Experimental studies on rats revealed that the newborns growth retardation, caused by long-term treatment with Dexamethasone in the neonatal period, can be prevented by the simultaneous with dexamethasone administration of the nitric oxide donor - L-arginine.

This indicates that the mentioned Dexamethasone-induced growth disorder is caused by inhibition of Nitric Oxide Synthases activity.

Key words: dexamethasone, L-arginine, nitric oxide donors.

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ЗАДЕРЖКЕ ПРИБАВКИ МАССЫ НОВОРОЖДЕННЫХ, ВЫЗВАННОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Квачадзе И.Д., Бекаия Г.Л.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе; Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Экспериментальными исследованиями на крысах установлено, что задержку роста новорожденных, вызванную длительным лечением дексаметазоном в неонатальном периоде, можно предотвратить одновременным введением в организм донора дексаметазона и оксида азота L-аргинина. Сказанное указывает на то, что в основе отмеченного отрицательного побочного эффекта дексаметазона лежит, вызванная этим препаратом ингибция активности синтазы оксида азота.

რეზიუმე

ახოტის ოქსიდის შესაძლო როლი დექსამეტაზონით ხანგრძლივი მკურნალობით გამოწვეულ ახალშობილთა მასის მატების შეფერხებაში (ექსპერიმენტული კვლევა)

ო. სინაურიძე, ნ. გონგაძე, ი. კვაჭაძე, გ. ბეკაია

პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევით დადგენილია, რომ ნეონატალურ პერიოდში დექსამეტაზონით ხანგრძლივი მკურნალობით გამოწვეული ახალშობილის მასის მატების შეფერხების პრევენცია

შესაძლებელია დექსამეტაზონთან ერთად აზოტის ოქსიდის დონორის. L-არგინინის მაღალი დოზების შეყვანით. აღნიშნული მიუთითებს, რომ ახალშობილის ზრდის

პროცესზე დექსამეტაზონის უარყოფით ეფექტს საფუძვლად უდევს დექსამეტაზონით გამოწვეული აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბირება.

АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕРБЕРИНА И ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРЫ PHELLODENDRON LAVALEI, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС

Месхели М.Б., Антелава Н.А., Бакуридзе А.Д., Беришвили Э.Р., Пачкорია К.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент технологии лекарств, департамент фармакологии и фармакотерапии, Тбилиси, Грузия

Сахарный диабет представляет актуальную медико-социальную проблему. По данным ВОЗ, ежегодно число больных сахарным диабетом в мире увеличивается на 5-7%, а каждые 12-15 лет удваивается. Меры по лечению и профилактике данного заболевания и изысканию новых эффективных антидиабетических средств входят в приоритетные направления медицинских исследований в Европе, утвержденные Европарламентом в 2001 г. на ближайшие 10 лет [2,4]. Риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) увеличивается при метаболическом синдроме (МС), который представляет собой совокупность сложных нейроэндокринных расстройств приводящих к метаболическим и кардиоваскулярным нарушениям, объединенных общим патофизиологическим механизмом - инсулинорезистентностью [2]. Наряду с общепризнанными средствами лечения МС и диабета применяются и препараты растительного происхождения, а поэтому изыскание антидиабетических средств растительного происхождения представляет актуальную проблему фармации и медицины. Фитотерапевтические мероприятия при лечении МС и профилактики СД2 должны быть направлены на основные звенья патогенеза, а именно, нормализацию углеводного обмена, повышение чувствительности тканей к инсулину, коррекцию ожирения и атерогенной дислипидемии.

О целебных свойствах коры, листьев и плодов Бархата амурского (пробковое дерево) - *Phellodendron amurense* Rupr было известно в народной медицине Китая, Кореи, Тибета с древних времен. Лечебные свойства бархата амурского связаны с наличием активных компонентов разных групп таких, как алкалоиды - берберин, ятропорицин, феллодендрин, кардицин, магнофлорин, гуанидин, кумарины, полисахариды, стероиды сапонины, кумарины, дубильные вещества, эфирные масла, витамины, флавоноиды и др., содержащихся в различных частях растений - в корнях, древесине ветвей, лубе, коре, листьях, плодах и цветках [6,7]. Активные компоненты бархата амурского обладают большим спектром фармакологической активности. При экспериментальном изучении экстрактов различных частей бархата амурского и отдельных его активных компонентов, как например, берберина было обнаружено антисептическое, противомикробное, антивирусное, жаропонижающее, кровоостанавливающее, противовоспалительное, противоопухолевое, гипотензивное, гипогликемическое действия [6,7,12,18,24]. В последние годы накапливаются доказательства о наличии антидиабетической активности у экстракта бархата амурского и берберина, одного из алкалоидов, который встречается во многих растениях, в том числе и в коре бархата амурского и механизмах их антидиабетической активности [10,12,16,17,18,20].

Phellodendron amurense Rupr относится к семейству рутовых - Rutaceae Juss и произрастает в восточной Азии, на юге Дальнего Востока - в Приморье и Приамурье, в лесах на юге Хабаровского края и Амурской области и на юго-западе Сахалина. Как культура известна в парках и садах почти по всему бывшему Союзу [1]. *Phellodendron Lavalei*, интродуцирован в субтропических регионах Грузии – Кобулету. Учитывая тот факт, что изыскание антидиабетических средств представляет актуальную проблему фармации и медицины и то, что имеются данные литературы [2,15], указывающие на наличие у компонентов *Phellodendron amurense* Rupr гипогликемической активности, нами начаты исследования по выявлению гипогликемической активности алкалоида берберина и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулету. Нами ранее было установлено, что берберин и экстракт коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулету снижает уровень глюкозы в крови нормогликемизированных мышей и повышает толерантность мышей к глюкозе [3,22].

Цель настоящего исследования - установление антидиабетической активности берберина и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулету при стрептозотоциновом диабете у крыс.

Материал и методы. Опыты проводили на 28 крысах-самцах линии Вистар, массой 140–200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария и получали стандартный корм. Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы, в каждой группе по 7 животных. I группа – (контроль I-норма, без диабета, животные получали однократно внутрибрюшинно цитратный буферный раствор в объеме 1 мл). У животных II, III, IV групп моделировали стрептозотоциновый диабет. Диабет у животных вызывали путем одноразового внутрибрюшинного введения раствора стрептозотоцина (СТЦ) в 1 М цитратном буфере pH 4,5 в дозе 40 мг/кг массы тела в объеме 1 мл. Стрептозотин - 2 –деокси-2(3 – метил – 3-нитросоуреидо)-D-глюкопиразон является антибиотиком широкого спектра с противоопухолевой и диабетогенной активностью. Диабетогенное действие стрептозотоцина обусловлено селективной деструкцией бета-клеток Лангерганса

поджелудочной железы. Стрептозотин широко применяется в эксперименте для моделирования диабета [15,16,26]. После моделирования диабета, в случае, когда после инъекции стрептозотоцина спустя 72 часа уровень глюкозы в крови животных был выше 200 мг/дл, крысы брали в эксперимент и рандомизировали на три группы- II, III, IV. Животные II группы - контроль 2 – животные с стрептозотоциновым диабетом без лечения. Животные III и IV группы - с стрептозотоциновым диабетом и лечением. Животные III группы получали берберина гидрохлорид в дозе 150 мг/кг, а IV группы - получали экстракт коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/кг. Животные с диабетом и лечением получали исследуемые препараты в соответствующих дозах, а животные контрольных I и II групп - дистиллированную воду в желудок с помощью металлического зонда, ежедневно, один раз в день в течение 3 недель. Определяли исходную массу животных и спустя 3 недели от начала эксперимента, прибавку в весе за один день, количество потребляемого корма в день. Рассчитывали коэффициент эффективности использования потребляемого корма (кэипк). Кэипк = отношение прибавки веса тела (в г/день)/количество потребляемого корма (в г/день)x100%. Уровень глюкозы в крови определяли спустя 3 недели от начала эксперимента, натощак после ночного голодания. Кровь для исследования забирали ретро-орбитально из вены у внутренней глазной щели с помощью капиллярных стеклянных гепаринизированных пробирок - Clinitubes-D941-8-140, под легким эфирным наркозом. Уровень глюкозы определяли с помощью диагностических наборов Gluc Human на полуавтоматическом химическом анализаторе RT -190 4C. Спустя 3 недели от начала эксперимента животных эвтаназировали методом декапитации под эфирным наркозом и определяли вес внутренних органов (печень, почки, сердце), рассчитывали относительный вес внутренних органов и выражали в г/100 г. Полученные данные обрабатывали по Стьюденту с помощью t-критерия.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка уровня глюкозы в крови показала (рис.), что у животных II группы (контроль-диабет) спустя 3 недели после инъекции стрептозотоцина уровень глюкозы в крови в 3,9 раза превышает таковой у животных контрольной группы I без диабета и в норме составляет $111,6 \pm 15,9$, а при диабете - $437,7 \pm 40,9$ мг/дл.

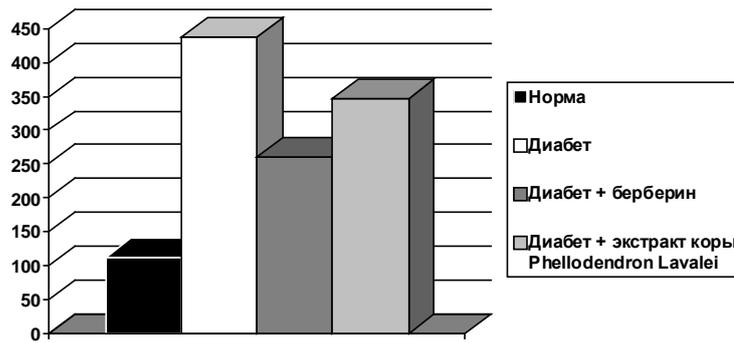


Рис. Изменение содержания глюкозы в плазме крови при стрептозотоциновом диабете у крыс

Наряду с гипергликемией при стрептозотоциновом диабете у крыс наблюдались и другие симптомы диабета, а именно, полиурия, полифагия, потеря в весе, снижение коэффициента использования эффективности потребляемого корма. Одна крыса

из I группы погибла. У животных при диабете наблюдалась выраженная полиурия и полифагия, количество потребляемого корма в день составило в 1,6 раза больше, чем у контрольных животных без диабета (таблица 1 и 2).

Таблица 1. Изменение массы при стрептозотоциновом диабете у крыс

| Группа животных Показатели | 1 Норма | 2 Диабет | 3 Диабет 4 | |
|--------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | + берберина гидрохлорид | + экстракт коры Phellodendron Lavalei |
| Исходный вес, г | 167,7±8,5 | 167,1±12,2 | 158±15,1 | 167,0±10,8 |
| Вес спустя 3 недели, г | 229,29±19,0 | 128±22,0# | 178,9±17,2* | 202,4±4,2* |
| Прибавка в весе за 3 недели, г | 65,1±5,8 | -40,7±19,4# (потеря веса) | 21,4±16,2* | 35,4±86* |

*- обозначены достоверные данные по отношению к группе животных с диабетом

- обозначены достоверные данные по отношению к группе животных - норма

Таблица 2. Изменения количества потребляемого корма и коэффициента эффективности использования потребляемого корма при стрептозотоциновом диабете у крыс

| Группа животных Показатели | 1 Норма | 2 Диабет | 3 Диабет 4 | |
|--|------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| | | | +берберина гидрохлорид | +экстракт коры Phellodendron Lavalei |
| Количество потребляемого корма, г/день | 29,4±33 | 48,0±5,2# | 32,9±4,9* | 40,3±1,7* |
| Прибавка в весе, г/день | 3,09±0,25 | -1,28±1,8# (потеря веса) | 1,0±0,8* | 1,66±0,4* |
| Коэффициент эффективности использования потребляемого корма, % | 10,6±1,5 | -4,0±2,0# | 3,25±3,8*- | 4,1±1,0* |

*- обозначены достоверные данные по отношению к группе животных с диабетом

- обозначены достоверные данные по отношению к группе животных – норма

Однако, несмотря на выраженную полифагию, животные теряли в весе, по сравнению с контрольной группой. Так, если животные контрольной группы прибавляли в весе за 3 недели наблюдения, в среднем, 65,1±5,8 г, то при диабете отмечалась потеря в весе, составляя 40,7±19,4 г. У животных

при диабете коэффициент использования эффективности потребляемого корма был отрицательным - 4,0±2,0%, а у животных контрольной группы - положительным и составлял 10,6±1,5%. Данные лигатуры [15,16] указывают, что стрептозотцин вызывает диабет ввиду селективной деструкции

бета-клеток поджелудочной железы и снижением секреции инсулина, что сопровождается резкой гипергликемией. Гипергликемия, как известно [8,23] вызывает симптомы диабета, окислительный стресс и, по мнению многих авторов, способствует развитию осложнений при диабете, таких как кардиоваскулярные, желудочно-кишечные, нефропатия, метаболические расстройства и др. Потерю массы животных при диабете многие авторы связывают с потерей мышечной массы и с распадом белка в тканях [9,16]. Анализ данных изменения относительного веса внутренних орга-

нов - печени, правой почки и сердца показал (таблица 3), что при диабете у крыс относительный вес правой почки при диабете в 2 раза, а сердца в 1,26 раз выше, чем у крыс без диабета, что может быть связано с увеличением кровотока в почках и полиурией, а также увеличением нагрузки на сердце [15]. Наряду с этим, как известно, одним из микроваскулярных осложнений при диабете является диабетическая нефропатия, ключевую роль в патогенезе, которой играет интенсификация перекисного окисления липидов, обусловленная гипергликемией [8,15,23].

Таблица 3. Изменение относительного веса внутренних органов при стрептозотоциновом диабете у крыс

| Группа животных Показатели | 1 Норма | 2 Диабет | 3 Диабет 4 | |
|-------------------------------|------------|-------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | + берберина гидрохлорид | + экстракт коры Phellodendron Lavalei |
| Печень | 4,27±0,26 | 4,3±0,65 | 4,2±0,24 | 4,62±0,26 |
| Почки | 0,34±0,02 | 0,72±0,08# | 0,46±0,03** | 0,55±0,05* |
| Сердце | 0,35±0,01 | 0,44±0,05# | 0,38±0,03* | 0,41±0,02 |

* - обозначены достоверные данные по отношению к группе животных с диабетом

- обозначены достоверные данные по отношению к группе животных - норма

При лечении стрептозотоцинового диабета у крыс как берберинном гидрохлорида, так и экстрактом коры Phellodendron Lavalei наблюдалось улучшение всех выше перечисленных симптомов и показателей диабета. Берберина гидрохлорид в дозе 150 мг/кг при диабете у крыс снижает в 1,7 раз уровень глюкозы в крови, по отношению к группе животных 2 с диабетом без лечения. Так, если у животных с диабетом без лечения уровень глюкозы в крови составлял 437,7±40,9 мг/дл, то при применении берберина гидрохлорида 260,4±42,8 мг/дл. Экстракт коры Phellodendron Lavalei в дозе 400 мг/кг снижает уровень глюкозы в крови при диабете в 1,26 раза, по сравнению с группой животных - диабет без лечения. Так, у контрольных животных с диабетом без лечения уровень глюкозы в крови составил 437,7±40,9 мг/дл, а после применения экстракта коры Phellodendron Lavalei - 348,4±44,2 мг/дл. Наряду со снижением уровня глюкозы в крови при диабете у крыс, берберина гидрохлорид уменьшал количество потребляемого корма в 1,5 раза, по сравнению с группой животных при диабете без лечения, а экстракт коры Phellodendron Lavalei в 1,2 раза (таблица 2). Наряду с уменьшением полифагии у леченных животных, по сравнению с группой животных при диабете без лечения, уменьшалась потеря веса (та-

блица 1), улучшался коэффициент использования эффективности потребляемого корма (таблица 2) и он из отрицательного становился положительным. Так, при диабете без лечения потеря в весе за период наблюдения составила 40,7±19,4 г, а при применении берберина гидрохлорида и экстракта коры Phellodendron Lavalei наблюдалась прибавка в весе и она составила соответственно 21,4±16,2 г. и 35,4±8,6 г, однако, эта прибавка в весе, по сравнению с контрольной группой животных без диабета, была соответственно в 3 и 1,8 раз меньше. У одной крысы леченной берберинном наблюдалась незначительная потеря веса (-10 г за 3 недели наблюдения). Изучение относительного веса органов показало (таблица 3), что применение как берберина гидрохлорида, так и экстракта коры Phellodendron Lavalei при диабете у крыс способствует снижению относительного веса правой почки и сердца, по сравнению с группой животных с диабетом без лечения.

Таким образом, сопоставление полученных нами в эксперименте данных позволяет заключить, что пероральное применение в течение 3 недель как берберина гидрохлорида в дозе 150 мг/кг, так и экстракта коры Phellodendron Lavalei в дозе 400 мг/ кг, выделенных из Phellodendron Lavalei,

интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулет, оказывают антидиабетическое действие при стрептозотоциновом диабете у крыс, что проявляется в улучшении симптомов и показателей характерных для диабета, а именно, снижении гипергликемии, уменьшении полиурии и относительного веса почек, полифагии, улучшении коэффициента эффективности используемого корма и уменьшении значительной потери веса, причем у берберина антидиабетический эффект более выраженный.

Полученные нами данные об антидиабетическом эффекте берберина и экстракта коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулет, совпадают с данными других исследователей, изучающих эти средства, которые выделены из бархата амурского и других источников лекарственного сырья [15,16,26].

В настоящее время накапливаются данные по изучению механизмов антидиабетического действия берберина *in vitro* и *in vivo*. Ряд исследователей [12,17,20,28,29] отмечают, что берберин обладает инсулиносенсибилизирующим, панкреатотропным эффектами, увеличивает секрецию инсулина, действуя как активатор глюкокиназы, уменьшает всасывание глюкозы, усиливает захват глюкозы тканями и активность GLUT-4 транспортера. Следует отметить, что данные о механизме антидиабетического действия берберина, полученные *in vitro* не могут полностью объяснить антидиабетическое действие берберина, применяемого перорально, поскольку берберин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность меньше 10%. Однако, в последние годы получены данные [25,26], которые позволяют объяснить антидиабетическое действие берберина при пероральном его применении, несмотря на его плохую всасываемость. Так, было обнаружено [26], что регуляция гомеостаза глюкозы под влиянием берберина при стрептозотоциновом диабете обусловлено усилением образования в кишечнике глюкагоноподобного пептида -1 (GLP-1). Этими авторами установлено, что берберин при стрептозотоциновом диабете увеличивает секрецию инсулина, усиливает пролиферацию и число бета-клеток поджелудочной железы, уменьшает их апоптоз и эти изменения коррелируют с увеличением освобождения GLP-1.

Известно, что кишечник играет важную роль в регуляции эндокринной секреции поджелудочной железы [14,21,26]. Установлено, что GLP-1 увеличивает секрецию инсулина после приема глюкозы. GLP-1 рассматривается, как один из важных инкретинов желудочно-кишечного тракта, который продуцируется энтероэндокринными L-клетками кишечника в ответ на прием пищи и секретируется в кровь. Этот важный инкретин усиливает не только секрецию инсулина, пролиферацию бета-клеток поджелудочной железы и снижает их апоптоз, но и ингибирует секрецию глюкагона и уменьшает опорожнение желудка и аппетит [14]. Последнее может быть связано с тем, что GLP-1 способен с периферии проникать в мозг и участвовать в регуляции эффекта насыщения и снижении аппетита, кроме того эти инкретины ингибируют секреторную и моторную активность кишечника.

Анализируя данные литературы и тот факт, что в наших исследованиях под влиянием берберина гидрохлорида и экстракта коры *Phellodendron Lavalei* количество потребляемого корма и прибавка в весе при диабете у крыс достоверно ниже, чем у животных без диабета, можно предположить, что это, отчасти, связано со способностью исследуемых средств увеличивать образование GLP-1, который, как известно [14,21,26] подавляет аппетит. Берберина гидрохлорид и экстракт коры *Phellodendron Lavalei*, по их фармакологическому спектру и механизму действия удовлетворяют основным требованиям, предъявляемым к фитопрепаратам [2], используемым при метаболическом синдроме для профилактики сахарного диабета 2, а именно обладают инсулиносенсебилизирующим, панкреатотропным эффектами, уменьшают всасывание глюкозы, усиливают захват глюкозы тканями, стимулируют выделение GLP-1, способствующего усилению секреции инсулина в ответ на прием пищи, регенерации и пролиферации бета-клеток поджелудочной железы, снижению аппетита и предупреждению ожирения. Сопоставляя данные наших исследований и анализируя данные литературы о механизме гипогликемического действия берберина [12,17,20,26,28,29] предполагается, что лекарственные растения, содержащие исследуемые активные компоненты могут представлять особый интерес для использования их в качестве лекарственного сырья для получения фитопрепаратов, имеющих ценность в лечении метаболического синдрома и профилактики сахарного диабета 2.

Таким образом, сопоставление полученных нами в эксперименте данных позволяет заключить, что пероральное применение в течение 3 недель как берберина гидрохлорида в дозе 150 мг/кг, так и экстракта коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/ кг, выделенных из *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулет, оказывают антидиабетическое действие при стрептозотоциновом диабете у крыс. Вышеизложенное диктует необходимость проведения дальнейших расширенных исследований спектра антидиабетической активности исследуемых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиляров М.С. Биологический энциклопедический словарь. М.: Сов. Энциклопедия; 1986.
2. Корсун Е.В. Лечение метаболического синдрома в практике врача поликлиники, возможности фитотерапии. Справочник практического врача. *Consilium Medicum* Том 2007; 5(1).
3. Месхели М.Б, Антелава Н.А, Бакуридзе А.Д., Окуджава М.В., Берашвили Д.Т. Гипогликемическая активность берберина и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропических регионах Грузии. *GMN* 2010; N7-8 (184-185): 65-69.
4. Смирнова О.М. Впервые выявленный сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология. *Фарматека* 2006; 3: 54-58.
5. Соколов С.Я., Замотаев И. П. Справочник по лекарственным растениям. М.: Медицина; 1988:178,339, 392.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Выпуск 9, 2002. www.RLSNET.RU.
7. Чхве Тхесоп. Лекарственные растения (перевод с корейского). М.: Медицина; 1987: 448-454.
8. Anjaneyulu M, Chopra K. Nordihydroguaiaretic acid, a lignin, prevents oxidative stress and the development of diabetic nephropathy in rats. *Pharmacology* 2004; 72: 42-50.
9. Chatterjea M.N., Shinde R. Textbook of medical biochemistry. New Delhi, India: 2002; 5th ed. 317.
10. Cheng Z, Pang T, Gu M, Gao AH, Xie CM, Li JY, Nan FJ, Li J. Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p 38 MAPK. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006; 1760: 1682-1689.
11. Doyel ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide1 in the pancreas. *Pharmacology and Therapeutics* 2007; 113: 546-549.
12. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and –beta –cell augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144: 5145-5148.
13. Guo-Yu Pan, Zhi-Jiang Huang, Guang-Ji Wang. The antihyperglycaemic activity of berberine arises from a decrease of glucose adsorption. *Planta Med* 2003; 69: 632-636.
14. Holst JJ, Deacon CF, Vilsboll T, Krarup T, Madsbad. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends in Molecular Medicine* 2008; 14: 161-168.
15. Hye-Jeong K, Min-Kyu Kong, Young- Chul Kim. Beneficial effects of *Phellodendri Cortex* extract on hyperglycemia and diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMB reports* 2008; 41(10): 710-715.
16. Issac Sam Raj Punitha, Arun Shirwaikar, Annie Shirwaikar. Antidiabetic activity of benzyl tetra isoquinoline alkaloid berberine in streptozotocin-nicotinamide induced type2 diabetic rats. *Diabetologia Croftica* 2005; 34-4: 117-127.
17. Ko BS, Choi SB, Park S. Insulin sensitising and insulinotropic action of berberine from *cotidis rhizoma*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2005; 28: 1431-1437.
18. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y, Wang Z, Si S, Pan H et al. Berberine is a novel cholesterol –lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nature Medicine* 2004; 10: 1344-1351
19. Lath M., Pari L. Preventive effects of *Cassia auriculata L* flowers on brain lipid peroxidation in rats treated with streptozotocin. *Mol Cell Biochem*. 2003; 243: 23-28.
20. Leng SH, Lu F, Xu Lj. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion. *Fctf Pharmacol Sinica* 2004; 25: 496-502.
21. Meier JJ and Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2005; 21: 91-117.
22. Mekheli M, Antelava N, Bakuridze A., Berashvili D, Vachnadze V. Effect of *Phellodendron Lavalei Dode Cortex Extract* on Glucose Tolerance in Mice. Abstracts. International Conference and Exhibition. Batumi- Spring- 2010; 61-62.
23. Mohamed AK, Bierhaus A, Sciekofer S. et al. The role of oxidative stress and NF(B) activation in late diabetic complications. *Biofactors* 1999; 10: 175-179.
24. Mori Fuchigami M, Inoue N., Nagai H., Koda A.,

Nishioka I. Principle of the bark of Phellodendron amurense to suppress the cellular immune response. *Planta Med* 1994; 60:445-449.

25. Pan GY, Wang GJ, Liu XD, Fawcent JP and Xie Y. The involvement of P- glycoprotein in berberine absorption. *Pharmacology and Toxicology* 2002; 91:193-197.

26. Shou-Si, Yun-Li, Hao-Jie, ZhuXiao-Dong Lie, LiLiu, Yao-Wu Liu, Ping Wang, Lin Xie and Guang-Ji Wang. Berberine promotes glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Endocrinology* 2009; 159-165.

27. Tang L.Q., Wei W. Chen LM and Liu S/. Effect of berberine on diabetes induced by alloxan and high-fat /high-cholesterol diet in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 108:109-115.

28. Wang ZS, Lu FE, Chen G.Xu LJ and Zou X. Effect of berberine on insulin secretion and glucokinase activity of NIT-1 cells. *Yao Xue Xue Bao* 2007;42:1045-1049.

29. Yin J, Gao Z, Liu D, Liu Z, Ye J. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *American journal of physiology, Endocrinology and Metabolism* 2007; 8: 456-459.

SUMMARY

ANTIDIABETIC ACTIVITY OF BERBERIN AND EXTRACT, OBTAINED FROM THE BARK OF PHELLODENDRON LAVALEI, INTRODUCED IN SUB TROPIC REGIONS OF GEORGIA, IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RATS

Meskheli M., Antelava N., Bakuridze A., Berishvili E., Pachkoria K.

Tbilisi State Medical University, Department of Drug Technology, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Tbilisi, Georgia

The goal of the study was to identify antidiabetic impact of berberin and extract, obtained from the bark of Phellodendron Lavalei, introduced in sub tropic regions of Georgia. The study was conducted on Streptozotocin induced diabetic rats. Diabetes in animals was induced by single intraperitoneal injection of streptozotocin in 1M citrate buffer, pH 4.5, dose 40mg/kg per body weight, 1ml volume. Treatment was conducted using berberin hydrochloride dose 150mg/kg and extract of the bark of Phellodendron Lavalei dose 400mg/kg per orally, on

an everyday basis, once a day during 3 weeks. The following indicators were measured: weight gain during the observation period, amount of food intake g/day, food efficiency ratio (%), relative mass of internal organs and blood glucose level. Blood glucose level was measured after 3 weeks from the day experiment started, after fasting all night. It was determined that per oral administration of berberin hydrochloride dose 150mg/kg and extract of the bark of Phellodendron Lavalei dose 400mg/kg, during 3 weeks caused decrease in blood glucose level in streptozotocin induced diabetic rats. The marker of this efficacy was improvement of symptoms: decrease in hyperglycemic values, decrease in polyuria and polyphagia and relative weight of kidneys and heart, improvement of food efficiency ratio and mark decrease of weight loss. It should be noted that berberins antidiabetic activity was more marked. It is suggested that medicinal plants containing studied active components can be used as a crude drug for obtaining medicinal agent of promising antidiabetic phytotherapy and along with standard treatment can be used against metabolic syndrome and prevention of diabetes type 2.

Key words: Streptozotocin induced diabetes, Berberin hydrochloride, Phellodendron Lavalei Extract, antidiabetic activity.

РЕЗЮМЕ

АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕРБЕРИНА И ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРЫ PHELLODENDRON LAVALEI, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС

Месхели М.Б., Антелави Н.А., Бакуридзе А.Д., Беришвили Э.Р., Пачкориа К.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент технологии лекарств, департамент фармакологии и фармакотерапии, Тбилиси, Грузия

Цель настоящего исследования - установление антидиабетической активности берберина и экстракта, полученных из коры Phellodendron Lavalei, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулет, при стрептозотоциновом диабете у крыс. Диабет у животных вызывали путем

одноразового внутривнутрибрюшинного введения раствора стрептозотоцина в 1 М цитратном буфере, pH 4,5 в дозе 40 мг/кг массы тела, в объеме 1 мл. Для лечения применяли берберина гидрохлорид в дозе 150 мг/кг и экстракт коры Phellodendron Lavalei в дозе 400 мг/кг, перорально, ежедневно, один раз в день в течение 3 недель. Определяли прибавку в весе за период наблюдения, количество потребляемого корма в день, коэффициент эффективности использования потребляемого корма, относительный вес внутренних органов и уровень глюкозы в крови. Уровень глюкозы в крови определяли спустя 3 недели от начала эксперимента, натощак после ночного голодания. Установлено, что пероральное применение в течение 3 недель как берберина гидрохлорида в дозе 150 мг/кг, так и экстракта коры

Phellodendron Lavalei в дозе 400 мг/кг, выделенных из Phellodendron Lavalei, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулет, оказывают антидиабетическое действие при стрептозотоциновом диабете у крыс, что проявляется в улучшении симптомов и показателей характерных для диабета, а именно снижении гипергликемии, уменьшении полиурии и относительного веса почек и сердца, полифагии, улучшении коэффициента эффективности используемого корма и уменьшении значительной потери веса, причем у берберина антидиабетический эффект более выраженный. Установленный факт антидиабетической активности применяемых средств диктует необходимость дальнейших углубленных исследований спектра их антидиабетической эффективности.

რეზიუმე

საქართველოს სუბტროპიკულ რეგიონებში ინტროდუცირებული Phellodendron Lavalei-ის ქერქიდან მიღებული ექსტრაქტისა და ბერბერინის ანტიდიაბეტური აქტივობა სტრეპტოზოტოცინით გამოწვეული დიაბეტის მქონე ვირთაგვებში

მ. მესხელი, ნ. ანთელავა, ა. ბაკურიძე, ე. ბერიშვილი, ქ. პაჭკორია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, წამალთა ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, ფარმაკოლოგიისა და ფარმაკოთერაპიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანი იყო საქართველოს სუბტროპიკულ რეგიონში – ქობულეთში, ინტროდუცირებული Phellodendron Lavalei-ის ქერქიდან მიღებული ექსტრაქტისა და ბერბერინის ანტიდიაბეტური აქტივობის დადგენა სტრეპტოზოტოცინით გამოწვეული დიაბეტის მქონე ვირთაგვებში. დიაბეტის გამოწვევის მიზნით ვირთაგვებისათვის ინტრაპერიტონიულად შეგვყავდა სტრეპტოზოტოცინის (სტც) ხსნარი 1 М ციტრატულ ბუფერში, pH 4,5, 40მგ/კგ წონაზე გაანგარიშებით, მოცულობით 1მლ. მკურნალობისათვის ვიყენებდით Phellodendron Lavalei-ის ქერქიდან მიღებული ბერბერინის ჰიდროქლორიდს დოზით 150მგ/კგ და ექსტრაქტს 400მგ/კგ გაანგარიშებით. წამალი შეგვყავდა პერორალურად, ყოველდღიურად, ერთხელ დღეღამეში, სამი კვირის განმავლობაში. დაკვირვების პერიოდში ვსაზღვრავდით ცხოველების წონის მატებას, დღეღამეში მოხმარებული საკვების რაოდენობას, მიღებული საკვების ეფექტურობის კოეფიციენტს, შინაგანი ორგანოების ხვედრით წონას და სისხლში

გლუკოზის დონეს. სისხლში გლუკოზას ვსაზღვრავდით უზმოდ, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 3 კვირის შემდეგ. დადგენილია, რომ სამი კვირის განმავლობაში საქართველოს სუბტროპიკულ რეგიონში – ქობულეთში, ინტროდუცირებული Phellodendron Lavalei-ის ქერქიდან მიღებული 150მგ/კგ ბერბერინის ჰიდროქლორიდის და 400მგ/კგ ექსტრაქტის პერორალურ შეყვანას მოყვება ანტიდიაბეტური მოქმედება სტრეპტოზოტოცინით გამოწვეული დიაბეტის მქონე ვირთაგვებში, რაც ვლინდება დიაბეტისათვის დამახასიათებელი სიმპტომებისა და მაჩვენებლების გაუმჯობესებით, კერძოდ ჰიპერგლიკემიის დაქვეითებით; პოლიურიის, გულისა და თირკმლების ხვედრითი წონის, პოლიფაგიის შემცირებით; მიღებული საკვების ეფექტურობის კოეფიციენტის გაუმჯობესებითა და წონის გამოხატული კლების შეჩერებით. აღსანიშნავია, რომ ბერბერინის ანტიდიაბეტური ეფექტი უფრო ძლიერია. კვლევის შედეგად დადგენილი პრეპარატების ანტიდიაბეტური აქტივობა მოითხოვს უფრო ღრმა შესწავლას ანტიდიაბეტური ეფექტის სპექტრის გამოსავლენად.

ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕРБЕРИНА И ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРЫ PHELLODENDRON LAVALEI, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС

Мехели М.Б., Антелава Н.А., Бакуридзе А.Д., Гонгадзе М.В., Окуджава М.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент технологии лекарств,
департамент фармакологии и фармакотерапии, Тбилиси, Грузия*

Начало третьего тысячелетия ознаменовалось бурным ростом числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД). Неинфекционной эпидемией XXI века именуют это заболевание. Статистика свидетельствует, что в США к настоящему времени насчитывается 17 млн. больных [6]. Подавляющее большинство больных – это пациенты с СД2. Риск развития СД 2 увеличивается при метаболическом синдроме (МС) [1]. Инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), СД 2, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, нарушение гемостаза и ранний атеросклероз являются составляющими компонентами МС. Общеизвестно, что СД является серьезной проблемой для здравоохранения, которая затрагивает любой возраст и приводит к длительной утрате здоровья и ранней гибели больных. Радикальное излечение СД 2 – вопрос будущего, его профилактике в последнее время уделяют особое внимание. Профилактические мероприятия следует начинать рано, уже даже на стадии НТГ необходимо активное лечение с целью профилактики развития СД 2 и прогрессирования нарушений углеводного обмена [1,2,7]. Для лечения МС и профилактики развития СД 2, наряду с общепризнанными, стандартными средствами, применяются и фитопрепараты [1,4], а поэтому изыскание антидиабетических средств растительного происхождения представляется актуальным. Фитотерапевтические мероприятия при лечении МС и профилактики СД2 должны быть направлены на основные звенья патогенеза. Как известно, ключевым признаком МС является резистентность к физиологическому действию инсулина [1,2,6], включая его влияние на обмен углеводов, жиров и белков. Печень, скелетная мускулатура и жировая ткань являются основными инсулиночувствительными тканями, в связи с этим фитопрепараты должны вызывать нормализацию углеводного обмена, повышение чувстви-

сти тканей к инсулину, коррекцию ожирения, атерогенной дислипидемии и предупреждать системные расстройства [1,4]. Весьма ценными в этом плане являются активные компоненты бархата амурского - *Phellodendron amurense* Rupr, которые обладают большим спектром фармакологической активности [10,16,17,19]. В последние годы накапливаются доказательства о наличии антидиабетической активности и механизмах действия экстракта бархата амурского и берберина, одного из алкалоидов, который встречается во многих растениях, в том числе и в коре бархата амурского [12,16,19,23,27,29,30]. В субтропическом регионе Грузии – Кобулету интродуцирован *Phellodendron Lavalei*. Нами ранее было установлено, что берберин и экстракт коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулету, снижает уровень глюкозы в крови нормогликемизированных мышей, повышает толерантность мышей к глюкозе, проявляет антидиабетическую активность при стрептозотоциновом диабете у крыс [5,23]. В предыдущем сообщении нами отмечалось, что берберин и экстракт коры *Phellodendron Lavalei* уменьшает гипергликемию, полиурию, полифагию, потерю в весе и повышает коэффициент использования эффективности потребляемого корма. Поскольку ИР при МС вызывает развитие ряда серьезных гормонально-метаболических, гемодинамических и системных нарушений, а социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями, такими как диабетическая нефропатия, диабетическая гангрена, а также сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, инвалидность и летальность от которых остается очень высокой, целью настоящего исследования явилось установление влияния берберина гидрохлорида и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропические регионы Грузии, на показатели липидного обмена и функционального состояния печени и почек при стрептозотоциновом диабете у крыс.

Материал и методы. Опыты проводили на 28 крысах-самцах линии, Вистар, массой 140–200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария и получали стандартный корм. Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы, в каждой группе по 7 животных. I группа – (контроль 1 - норма, без диабета, животные получали однократно внутривентриально цитратный буферный раствор в объеме 1 мл). У животных II, III, IV групп моделировали стрептозотоциновый диабет. Диабет у животных вызывали путем одноразового внутривентриального введения раствора стрептозотоцина (СТЦ) в 1 М цитратном буфере pH 4,5 в дозе 40 мг/кг массы тела в объеме 1 мл. Диабетогенное действие стрептозотоцина связано с селективной деструкцией бета-клеток Лангханса поджелудочной железы и его широко применяют для моделирования диабета в эксперименте [16,17,27]. После моделирования диабета, в случае если после инъекции стрептозотоцина спустя 72 часа уровень глюкозы в крови животных был выше 200 мг/дл, крыс брали в эксперимент и рандомизировали на три группы- II, III, IV. Животные II группы - контроль 2 – животные с стрептозотоциновым диабетом без лечения. Животные III и IV группа - с стрептозотоциновым диабетом и лечением. Животные III группы получали берберина гидрохлорид в дозе 150 мг/кг, а IV группы - получали экстракт коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/кг. Животные с диабетом и лечением получали исследуемые препараты в соответствующих дозах, а животные контрольных 1 и 2 групп - дистиллированную воду в желудок с помощью металлического зонда, ежедневно, один раз в день в течение 3 недель. Определяли содержание глюкозы, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, билирубина, триглицеридов, холестерина и липопротеидов высокой плотности. Исследуемые параметры определяли в сыворотке крови спустя 3 недели от начала эксперимента, натощак - после ночного голодания, с помощью диагностических наборов *Diagnostics Worldwide Human* на полуавтоматическом химическом анализаторе RT-190 4C. Кровь для исследования забирали ретро-орбитально из вены у внутренней глазной щели с помощью капиллярных стеклянных пробирок *Clinitubes-D941-8-140*, под легким эфирным наркозом. Спустя 3 недели от начала эксперимента животных эвтаназировали методом декапитации под эфирным наркозом и определяли вес внутренних органов (печень, почки, сердце), рассчитывали

относительный вес внутренних органов и выражали в г/100 г.

Полученные данные обрабатывали по Стьюденту с использованием t- критерия.

Результаты исследования и их обсуждение. В предыдущем сообщении нами отмечалось, что при стрептозотоциновом диабете у крыс наблюдались гипергликемия, полиурия, полифагия, потеря в весе, снижение коэффициента использования эффективности потребляемого корма, увеличение относительного веса почек и сердца. Анализ данных настоящего исследования показал, что при стрептозотоциновом диабете у крыс наблюдалось увеличение содержания мочевины сыворотки крови, без существенного увеличения содержания креатинина (таблица) по отношению к группе контрольных животных без диабета.

Наряду с увеличением содержания мочевины в сыворотке крови у крыс при диабете имело место увеличение относительного веса почек в 2 раза. Исследование показателей функционального состояния печени показало, что при диабете у крыс имеет место увеличение активности в крови ферментов цитолиза гепатоцитов АСТ и АЛТ и содержания показателей холестаза, а именно, общего билирубина.

При диабете у крыс отмечалось нарушение липидного спектра крови, что проявлялось в увеличении содержания триглицеридов и холестерина и снижении содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, что свидетельствует об увеличении атерогенного потенциала крови.

Известно, что в патогенезе развития сахарного диабета существенное значение имеет развитие оксидативного стресса [6,8,11]. Нарушение обмена оксида азота (NO) рассматривается, как один из существенных звеньев патогенеза диабета. Избыток NO в организме может быть следствием избыточного поступления N-нитрозаминов ввиду неблагоприятной экологической обстановки или эндогенных условий, стимулирующих образование NO. При избытке свободных радикалов кислорода и азота, последний вступает в реакцию с супероксидным радикалом, образуя токсичный продукт –пероксинитрит, который обладает

прямым токсическим действием на бета-клетки поджелудочной железы или инициирует аутоиммунные реакции. Имеются указания, что продукты биотрансформации токсических реактивных форм кислорода и азота цитохромом р-450 также могут оказывать токсическое действие на бета-клетки поджелудочной железы [26]. Выбранный нами для моделирования диабета стрептозотонин также вмешивается в обмен оксида азота. Данные литературы [14,16,17] указывают, что стрептозотонин вызывает диабет вследствие селективной деструкции бета-клеток поджелудочной железы. Предполагается, что избирательное повреждение бета-клеток поджелудочной железы, индуцированное стрептозотонином связано с тем, что из стрептозотонина, как N-нитрозосоединения, в процессе биотрансформации высвобождается оксид азота [21]. Деструкция бета-клеток поджелудочной железы вызывает снижение секреции инсулина и связанных с этим нарушений обмена углеводов, белков и липидов, в частности, уменьшает поглощение глюкозы и аминокислот мышечной тканью, печени, усиливает глюконеогенез из глицерола, аминокислот и лактата, что сопровождается резкой

гипергликемией, а также активирует протеолиз и липолиз [9]. Гипергликемия, даже умеренная, сама по себе ввиду глюкозотоксичности, может вызывать повреждение бета-клеток поджелудочной железы, причем повышенный уровень глюкозы коррелирует с уровнем апоптоза бета-клеток [8] и возникает порочный круг. Глюкозотоксичность может быть связана с активацией полиольного пути восстановления глюкозы в сорбитол, который в процессе метаболизма превращается в тканевой токсин или вследствие неферментативного гликозилирования белков и липопротеидов, а также активацией образования активных форм кислорода и оксида азота [7,9]. Гипергликемия [11,16,24] вызывает окислительный стресс, симптомы диабета, образование тканевых токсинов и, по мнению многих авторов, способствует развитию осложнений при диабете, таких как сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, нефропатия, метаболические расстройства и др. Поражения почек – частая причина смертности и инвалидности при диабете, диабетическая нефропатия служит причиной более четверти всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности.

Таблица. Изменение некоторых биохимических показателей сыворотки крови под влиянием берберина гидрохлорида и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei* при стрептозотониновом диабете у крыс

| Группа животных Показатели | 1 Норма | 2 Диабет | 3 Диабет 4 | |
|---------------------------------------|------------|--------------|-------------------------|--|
| | | | + берберина гидрохлорид | + экстракт коры <i>Phellodendron Lavalei</i> |
| Глюкоза, мг/дл | 111,6±15,9 | 437,7±40,9# | 260,4±42,8* | 348,4±44,2* |
| Мочевина, мг/дл | 39,9±2,78 | 99,9±8,06# | 59,1±9,02* | 78,46±4,77* |
| Креатинин, мкмоль/л | 77,7±14,7 | 91,5±9,93 | 82,18±9,1 | 85,83±7,56 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 2,27±0,46 | 16,42±7,03# | 2,79±0,7* | 5,05±1,1* |
| Активность АЛТ, ед/л | 84,0±12,1 | 239,0±34,5# | 105,9±9,96* | 111,9±13,7* |
| Активность АСТ, ед/л | 29,7±7,05 | 218,6±54,8# | 64,3±11,8* | 89,1±25,7* |
| Триглицериды, мг/дл | 98,93 ±5,9 | 185,07±9,07# | 97,56±7,28* | 102,3±9,38* |
| Холестерин, мг/дл | 60,01±3,58 | 132,15±7,38# | 69,4±10,9* | 73,4±11,8* |
| Липопротеиды высокой плотности, мг/дл | 56,91±4,09 | 36,02±5,2# | 51,39±3,43* | 50,71±3,21* |

* - обозначены достоверные данные по отношению к группе животных с диабетом

- обозначены достоверные данные по отношению к группе животных - норма

Наблюдаемые нами увеличение относительного веса почек и повышение мочевины в сыворотке крови свидетельствуют о нарушении морфофункциональных изменений почек при стрептозотониновом диабете у крыс. Отмеченное, по всей

вероятности, связано с тем, что гипергликемия, вызывая осмотический диурез, увеличивает кровотока в почках. Наряду с этим, как известно, одним из микроваскулярных осложнений при диабете является диабетическая нефропатия, ключевую

роль в патогенезе которой играет интенсификация перекисного окисления липидов, обусловленная гипергликемией [11,16,24]. Диабетическая нефропатия длительное время может протекать без функциональных нарушений. На ранних стадиях диабета почки обычно увеличены и гиперфункциональны, затем следует стадия микропротеинемии и происходит неуклонное снижение клубочковой фильтрации и функции почек. Как известно [3], мочевины и креатинин представляют небелковые азотсодержащие вещества, образуемые при катаболизме белков и нуклеиновых кислот. Мочевина выводится, в основном, путем клубочковой фильтрации, а креатинин - только клубочковой фильтрацией. Повышение содержание мочевины в крови может наступать даже при незначительных повреждениях функций почек, раньше, чем наблюдается повышение других азотистых шлаков, как например, креатинина; повышение креатинина наступает лишь при функциональной активности значительного количества нефронов. В условиях наших экспериментов увеличение мочевины без достоверного увеличения содержания креатинина в сыворотке крови, а также увеличение относительного веса почек при диабете у крыс свидетельствуют о снижении функции почек и клубочковой фильтрации, однако полного исчерпания функционального резерва почек не отмечается. Мочевина, сама по себе, малотоксична, однако, токсичны накапливающиеся с ней ионы калия, производные гуанитидина, среднемoleкулярные пептиды, а поэтому повышение мочевины в сыворотке крови рассматривается также и как маркер интоксикации [3], подтверждением чему, по всей вероятности, является наблюдаемое нами увеличение активности ферментов АЛТ, АСТ, содержания общего билирубина в сыворотке крови при диабете у крыс. Увеличение активности ферментов АЛТ, АСТ, содержания общего билирубина в сыворотке крови при диабете у крыс свидетельствует также о нарушении функционального состояния печени, а именно об усилении цитолиза и холестаза. Нарушения при стрептозотоциновом диабете у крыс обусловлены, по-видимому, дефицитом инсулина, вызывающим уменьшение поглощения глюкозы и аминокислот печенью, активацией протеолиза и усилением глюконеогенеза из глицерола, аминокислот и лактата, что сопровождается резкой гипергликемией, образованием тканевых токсинов, свободных радикалов кислорода, оксида азота и активацией перекисного окисления липидов. На-

блюдаемые при диабете у крыс нарушения липидного спектра, а именно увеличение холестерина, триглицеридов и снижение липопротеидов высокой плотности, указывает на повышение риска развития атеросклероза и может быть следствием активации липолиза, а также усиления при гипергликемии неферментативного гликозилирования липопротеидов и белков. Известно, что гликозилированные ЛПВП быстрее метаболизируются, что сопровождается снижением их содержания в сыворотке крови и усилением атерогенного потенциала.

При лечении стрептозотоцинового диабета у крыс как берберином гидрохлорида, так и экстрактом коры *Phellodendron Lavalei* наблюдалось улучшение всех симптомов и исследуемых показателей диабета. Так, берберина гидрохлорид в дозе 150 мг/кг при диабете у крыс снижает в 1,7 раз уровень глюкозы в крови, а экстракт коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/ кг снижает уровень глюкозы в крови при диабете в 1.26 раза, по отношению к группе животных с диабетом без лечения. Наряду с уменьшением гипергликемии, при лечении стрептозотоцинового диабета у крыс как берберином гидрохлорида, так и экстрактом коры *Phellodendron Lavalei* наблюдалось улучшение показателей, характеризующих функциональное состояние почек, печени и липидного спектра (таблица). Так, наблюдались достоверное снижение содержания мочевины, относительного веса почек, тенденция к снижению креатинина в сыворотке крови и уменьшение активности АЛТ, АСТ и общего билирубина, а также снижение содержания триглицеридов, холестерина и повышение антиатерогенной фракции липопротеидов высокой плотности. Эффективность берберина была выше, чем экстракта коры *Phellodendron Lavalei*. Полученные нами данные согласуются с данными литературы [16,17,20].

Улучшение симптомов и изучаемых метаболических показателей при стрептозотоциновом диабете у крыс под влиянием как берберина гидрохлорида в дозе 150 мг/кг, так и экстракта коры *Phellodendron Lavalei* в дозе 400 мг/ кг, в первую очередь, обусловлено уменьшением дефицита инсулина и связанным с этим восстановлением нарушенного обмена глюкозы, белков и липидов. Улучшение липидного спектра под влиянием берберина и экстракта коры *Phellodendron Lavalei*,

возможно, обусловлено и тем, что исследуемые средства увеличивают образование GLP-1, который, как известно подавляет аппетит [15,27].

Ряд исследователей [13,19,27,29] отмечают, что гипогликемическое действие берберина обусловлено инсулиносенситизирующим, панкреатотропным эффектами, уменьшением всасывания глюкозы, усилением захвата глюкозы тканями и усилением образования в кишечнике глюкагоноподобного пептида -1 (GLP-1) [27]. Глюкагоноподобный пептид -1 (GLP-1), как известно [15,27] увеличивает секрецию инсулина, пролиферацию и число бета-клеток поджелудочной железы, уменьшает их апоптоз, подавляет аппетит. Следует также отметить, что улучшение исследованных метаболических показателей при диабете у крыс под влиянием применяемых нами препаратов может быть связано и с антиоксидантами, противовоспалительными и др. эффектами этих препаратов. Известно, [10], что берберин оказывает желчегонное, спазмолитическое действие, уменьшает вязкость желчи, содержание билирубина и рекомендуется врачами при гепатохолеститах. Анализируя данные наших исследований и литературы можно предположить, что берберина гидрохлорид и экстракт коры *Phellodendron Lavalei* по фармакологическому спектру и механизму действия отвечают основным требованиям, предъявляемым к фитопрепаратам [1,4], используемым при метаболическом синдроме для профилактики сахарного диабета 2.

Таким образом, сопоставление полученных нами в эксперименте данных позволяет заключить, что пероральное применение в течение 3 недель как берберина гидрохлорида, так и экстракта коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулету, оказывают гипогликемическое действие, улучшает показатели морфофункционального состояния почек и печени и липидного спектра крови при стрептозотоциновом диабете у крыс. Предполагается, что эти фитопрепараты могут представлять ценность для лечения метаболического синдрома и профилактики развития сахарного диабета 2, и связанных с ним метаболических и системных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горшунова Н.К. Метаболический синдром пожилых: применение фитотерапии в программе

© GMN

его коррекции. Справочник практического врача. Consilium Medicum 2005; 03(5).

2. Задиоченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Справочник практического врача. Consilium Medicum 2007; 5(9).

3. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: 2000; в двух томах, том 1; 286-307, 389-395, том 2; 106-230.

4. Корсун Е.В. Лечение метаболического синдрома в практике врача поликлиники, возможности фитотерапии. Справочник практического врача. Consilium Medicum 2007; 5(1).

5. Месхели М.Б, Антелава Н.А, Бакуридзе А. Д. Окуджава М.В, Берашвили Д.Т. Гипогликемическая активность берберина и экстракта, полученных из коры *Phellodendron Lavalei*, интродуцированного в субтропических регионах Грузии. GMN 2010; 7-8(184-185): 65-69.

6. Мкртумян А.М., Бирюкова Е. В. Сахарный диабет типа 2 с метаболическим синдромом: способы коррекции основных метаболических и гемодинамических нарушений. Справочник практического врача. Consilium Medicum 2007 4(N6).

7. Никифоров О.Н., Сазонова О.В., Суханова Л.Я. и др. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулин-зависимым сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии 1997; 43(5):16-19.

8. Петунина Н.А. Новое в профилактике сахарного диабета 2. Consilium Medicum 2006; 08(19).

9. Смирнова О.М. Впервые выявленный сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология. Фарма-тека 2006; 3: 54-58.

10. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Выпуск 9. 2002. www.RLSNET.RU.

11. Anjaneyulu M., Chopra K. Nordihydroguaiaretic acid, a lignin, prevents oxidative stress and the development of diabetic nephropathy in rats. Pharmacology 2004; 72: 42-50.

12. Cheng Z, Pang T, Gu M, Gao AH, Xie CM, Li JY, Nan FJ, Li J. Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p 38 MAPK. Biochimica et Biophysica Acta 2006; 1760: 1682-1689.

13. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and -beta-cell augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. Endocrinology 2003; 144: 5145-5148.

14. Duron-Reyes G., Pascoe-Lira D., Vilar-Rojas C. et al. Diabetogenic effect of STZ diminishes with the loss of nitric oxide: role of ultraviolet light and

carboxy-PTIO. Pharmacology 2004; 71 (1): 17-24.

15. HolstJJ, Deacon CF, Vilsboll T, KrarupT and Madsbad. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. Trends in Molecular Medicine 2008;14: 161-168.

16. Hye-Jeong K, Min-Kyu Kong, Young- Chul Kim. Beneficial effects of Phellodendri Cortex extract on hyperglycemia and diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. BMB reports 2008; 41(10): 710-715.

17. Issac Sam Raj Punitha, Arun Shirwaikar, Annie Shirwaikar. Antidiabetic activity of benzyl tetra isoquinoline alkaloid berberine in streptozotocin-nicotinamide induced type2 diabetic rats. Diabetologia Croftica 2005; 34-4: 117-127.

18. Johannesen J, Pie A, Pociot F, Kristiansen O.P., Karlsen A.E., Nerup J. Linkage of the human inducible nitric oxide synthase gene to type 1 diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86 (6): 2792–2796.

19. Ko BS, Choi SB, ParkS. Insulin sensitising and insulinotropic action of berberine from cotidis rhizoma. Biological and Pharmaceutical Bulletin 2005; 28: 1431-1437.

20. KongW, WeiJ, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y, Wang Z, Si S, Pan H et al. Berberine is a novel cholesterol –lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. Nature Medicine 2004; 10: 1344-1351.

21. Kwon N.S., Lee S.H., Choi C.S., KhoT., LeeH.S. Nitric oxide generation from streptozotocin. FASEB Journal 1994; 8: 529–533.

22. Meier J.J., Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in biology and pathology. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2005; 21: 91-117.

23. Mekheli M, Antelava N, Bakuridze A., Berashvili D, Vachnadze V. Effect of Phellodendron Lavalei Dode Cortex Extract in Glucose Toleranse in Mice. Abstracts. International Conference and Exhibition. Batumi – Spring – 2010; 61-62.

24. Mohamed AK, Bierhaus A, Sciekofer S. et all. The role of oxidative stress and NF(B) activation in late diabetic complications. Biofactors 1999; 10: 175-1735.

25. Prakasam A., Sethupathy S., Pugalendi K. V. Erythrocyte redox status in streptozotocin diabetic rats: effect of Casearia esculenta root extract. Pharmazie 2003; 58 (12): 920-924.

26. Raza H., Ahmed I., John A., Sharma A.K. Modulation of xenobiotic metabolism and oxidative stress in chronic streptozotocin-induced diabetic rats fed with Momordica charantia fruit extract. J. Biochem. Mol. Toxicol. 2000; 14(3): 131-139.

27. Shou-Si, Yun-Li, Hao-Jie, ZhuXiao-Dong Lie, LiLiu, Yao-Wu Liu, Ping Wang, Lin Xie and Guang-Ji Wang. Berberine promotes glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Endocrinology 2009; 159-165.

28. Wang ZS, Lu FE, Chen G. Xu LJ and Zou X. Effect of berberine on insulin secretion and glucokinase activity of NIT-1 cells. Yao Xue Xue Bao 2007;42: 1045-1049.

29. Yin J, Gao Z, Liu D, Liu Z and Ye J. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism 2007; 8: 456-459.

SUMMARY

CHANGES OF METABOLIC INDICES CAUSED BY BERBERIN AND EXTRACT, OBTAINED FROM THE BARK OF PHELLDENDRON LAVALEI, INTRODUCED IN SUB TROPIC REGIONS OF GEORGIA, IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RATS

Meskheli M., Antelava N., Bakuridze A., Gongadze M., Okujava M.

Tbilisi State Medical University, Department of Drug Technology, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Tbilisi, Georgia

The goal of the study was to identify changes in lipid metabolism, functional condition of liver and kidney influenced by berberin and extract, obtained from the bark of Phellodendron Lavalei, introduced in sub tropic regions of Georgia, in streptozotocin induced diabetic rats. Diabetes in animals was induced by single intraperitoneal injection of streptozotocin in 1M citrate buffer, pH 4.5, dose 40mg/kg per body weight, 1ml volume. Treatment was conducted using berberin hydrochloride dose 150mg/kg and extract of the bark of Phellodendron Lavalei dose 400mg/kg per orally, on an everyday basis, once a day during 3 weeks. Afterwards the concentrations of the following agents were measured in blood: glucose, uric acid, creatinine, AST, ALT, bilirubin, triglycerides, cholesterol and high density lipoproteins. It was determined that per oral administration of berberin hydrochloride dose and extract of the bark of Phellodendron Lavalei during 3 weeks caused decrease in blood glucose level, improved morpho-functional characteristics of liver and kidneys, and modulated lipid spectrum in streptozotocin induced

diabetic rats. In conclusion we can suggest that these phytodrugs can be a valuable asset to the treatment of metabolic syndrome and prevention of diabetes type 2, associated with metabolic and systemic disorders.

Key words: lipid metabolism in liver, lipid metabolism in kidney, streptozotocin induced diabetes, berberin hydrochloride, extract of Phellodendron Lavalei, diabetes type 2, metabolic disorders.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕРБЕРИНА И ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРЫ PHELLODENDRON LAVALEI, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС

Месхели М.Б., Антелава Н.А., Бакуридзе А.Д., Гонгадзе М.В., Окуджава М.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент технологии лекарств, департамент фармакологии и фармакотерапии, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего исследования явилось установление влияния берберина гидрохлорида и экстракта, полученных из коры Phellodendron Lavalei, интродуцированного в субтропических регионах Грузии на показатели липидного обмена и функционального состояния печени и почек при стрептозотоциновом диабете у крыс. Диабет у животных вызывали путем однократного внутривентрального введения раствора стрептозотоцина в 1 М цитратном буфере, pH 4,5 в дозе 40 мг/кг массы тела, в объеме 1 мл. Для лечения применяли берберин гидрохлорид в дозе 150 мг/кг и экстракт коры Phellodendron Lavalei в дозе 400 мг/кг, перорально, ежедневно, один раз в день в течение 3 недель. Определяли содержание глюкозы, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, билирубина, триглицеридов, холестерина и липопротеидов высокой плотности. Установлено, что пероральное применение в течение 3 недель как берберина гидрохлорида, так и экстракта коры Phellodendron Lavalei, интродуцированного в субтропическом регионе Грузии – Кобулети, оказывают гипогликемическое действие, улучшает показатели морфофункционального состояния почек и печени, липидного спектра

крови при стрептозотоциновом диабете у крыс. Предполагается, что выявленная эффективность берберина и экстракта коры Phellodendron Lavalei может быть обусловлена тем, что, по данным литературы, исследуемые средства увеличивают образование GLP-1, а также обладают антиоксидантным, противовоспалительным, желчегонным, спазмолитическим эффектами. Заключается, что эти фитопрепараты могут представлять ценность в лечении метаболического синдрома и профилактике развития сахарного диабета 2, а также связанных с ним метаболических и системных расстройств.

რეზიუმე

საქართველოს სუბტროპიკულ რეგიონებში ინტროდუცირებული Phellodendron Lavalei-ის ქერქიდან მიღებული ექსტრაქტისა და ბერბერინის მოქმედებით გამოწვეული ცვლილებები ზოგიერთი მეტაბოლური მაჩვენებლების სტრუქტოზოტოცინით გამოწვეული დიაბეტის მქონე ვირთაგვებში.

მ. მესხელი, ნ. ანთელავა, ა. ბაკურიძე, მ. ღონღაძე, მ. ოკუჯავა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, წამალთა ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, ფარმაკოლოგიისა და ფარმაკოთერაპიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანი იყო საქართველოს სუბტროპიკულ რეგიონში ინტროდუცირებული Phellodendron Lavalei-ის ქერქიდან მიღებული ბერბერინის ჰიდროქლორიდისა და ექსტრაქტის მოქმედების დადგენა ლიპიდურ ცვლაზე და ღვიძლის და თირკმლის ფუნქციონალურ მაჩვენებლებზე სტრუქტოზოტოცინით გამოწვეული დიაბეტის მქონე ვირთაგვებში. დიაბეტის გამოწვევის მიზნით ვირთაგვებში ინტრაპერიტონიულად შეგვეყავდა სტრუქტოზოტოცინის (სტც) ხსნარი 1 M ციტრატულ ბუფერში, pH 4,5, 40მგ/კგ დოზით წონაზე გაანგარიშებით, მოცულობით 1მლ. მკურნალობისათვის ვიყენებდით Phellodendron Lavalei-ის ქერქიდან მიღებული ბერბერინის ჰიდროქლორიდს დოზით 150მგ/კგ და ექსტრაქტს 400მგ/კგ გაანგარიშებით. წამალი შეგვეყავდა პერორალურად, ყოველდღიურად, ერთხელ დღეღამეში, სამი კვირის განმავლობაში. დაკვირვების პერიოდში ვსაზღვრავდით სისხლში

გლუკოზის, შარდოვანას, კრეატინინის, ასტ-ს, ალტ-ს, ბილირუბინის, ტრიგლიცერიდების, ქოლესტერინისა და მაღალი სიმკვირივის ლიპოპროტეინების დონეს ექსპერიმენტის დაწყებიდან 3 კვირის შემდეგ. დადგენილია, რომ სამი კვირის განმავლობაში საქართველოს სუბტროპიკულ რეგიონში – ქობულეთში, ინტროდუცირებული Phellodendron Lavalei-ის ქერქიდან მიღებული ბერბერინის ჰიდროქლორიდისა და ექსტრაქტის პერორალური შეყვანა იწვევს ჰიპოგლიკემიურ ეფექტს, აუმჯობესებს ღვიძლისა და თირკმელების მორფოფუნქციურ მაჩვენებლებს და სისხლში ლიპიდურ სპექტრს სტრუქტოზოტოცინით გამოწვეული

დიაბეტის მქონე ვირთაგვებში. აღსანიშნავია, რომ Phellodendron Lavalei-ის ქერქიდან მიღებული ბერბერინის ჰიდროქლორიდისა და ექსტრაქტის ეფექტურობა ლიტერატურული მონაცემების თანახმად დაკავშირებულია საკვლევი ნივთიერებების მიერ GLP-1 გამოყოფის გაძლიერებასთან, ასევე მათ ახასიათებთ ანტიოქსიდანტური, ანთების საწინააღმდეგო, ნაღვლმდენი, სპაზმოლიზური აქტივობა. ყოველივე ზემოხსენებულიდან გამომდინარე სავარაუდოა, რომ ხსენებული ფიტოპრეპარატები წარმოადგენენ მეტაბოლური სინდრომის მკურნალობისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის პროფილაქტიკისა ეფექტურ საშუალებებს.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И НОРМИРОВАНИЕ КАЧЕСТВА ГРАНУЛ «GLYSOCAL»

Мехралиева С.Дж.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Одной из актуальных проблем фармации является приготовление новых лекарственных форм широкого спектра фармакологического действия из растительных сборов, богатых комплексом биологически активных веществ. По данным ВОЗ, среди фитосборов и приготовленных из них препаратов особое место занимают лекарственные средства, используемые при лечении желудочно-кишечных заболеваний. Использование препаратов растительного происхождения при лечении вышеуказанных заболеваний имеет важное значение [1,9]. Приведенные сведения свидетельствуют о том, что существенное значение имеет проведение исследований по разработке технологий пригото-

вления фитокомпозиции для лечения желудочно-кишечных заболеваний на основе следующих растений: солодки, софоры, календулы, клевера, обладающих ранозаживляющими, антимикробными, иммуностимулирующими, антиоксидантными, регенерирующими свойствами. Несмотря на широкое применение в медицинской практике вышеуказанных растений в отдельности или в виде препаратов, а также в составе фиточаев и сборов, соответствующие композиции этих растений по сей день все еще не используются [2,6,7].

Исходя из вышеизложенного целью данного исследования явилась разработка технологии пригото-

товления новых лекарственных форм (фитогранул) для профилактики и лечения гастроэнтерологических заболеваний на основе фитосборов из растений, широко распространенных в экологически чистых зонах Республики Азербайджан.

Материал и методы. Разработана технология получения гранул из очищенного экстракта фитосбора «Glysocal», состав которого богат биологически активными веществами [4]. Необходимо отметить, что при изготовлении гранул вспомогательные вещества следует выбирать с таким расчетом, чтобы они, в целом, усиливали ранозаживляющий эффект основного действующего вещества. С этой целью целесообразно в качестве носителя использовать природный полимер – хитозан. Одной из самых значимых позиций при изготовлении гранул является правильный выбор склеивающе-связывающего вспомогательного вещества, так как

это вещество играет роль не только в получении устойчивых гранул и решении технологической проблемы, но и принимает участие в синергизме с основным действующим веществом, активно участвующим в процессе лечения. В наших исследованиях в качестве склеивающе-связывающего средства использовали экстракт прополиса, который обладает высокой адгезивностью, имеет богатый состав (флавоноиды и другие вещества) и широко применяется в лечении язвенной болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В процессе изготовления гранул, при использовании различных количеств экстракта прополиса, нами разработаны 3 композиции гранул; определены некоторые технологические особенности фитогранул «Glysocal»: органолептические свойства, количество биологически активных веществ (БАВ) в составе, влажность, время распадаемости (таблица).

Таблица. Состав и некоторые технологические показатели композиции

| Показатели | | I композиция M±m, Мин-мах | II композиция M±m, Мин-мах | III композиция M±m, Мин-мах |
|--|-------------------------|---|---|---|
| Состав | | Сумма БАВ-3,0г, магний карбонат основной - 1,5г, экстракт прополиса – 0,5 г, хитозан – 7,0г, аэросил 0,5г, спирт этиловый 70%-10мл, сахар – 77,5г | Сумма БАВ - 3,0г, магний карбонат основной - 1,5г, экстракт прополиса – 1,5 г, хитозан – 7,0г, аэросил 0,5г, спирт этиловый 70% - 10мл, сахар – 76,5г | Сумма БАВ-3,0г, магний карбонат основной - 1,5г, экстракт прополиса – 2,5 г, хитозан – 7,0г, аэросил 0,5г, спирт этиловый 70%-10мл, сахар – 75,5г |
| Описание | | Светло-желтый, запах специфический | Желтый, запах специфический | Светло-желтый, запах специфический |
| Влажность (%) | | 2,21±0,03 2,12-2,29 | 2,18±0,03 2,1-2,27 | 2,2±0,03 2,11-2,28 |
| Кол-во биологически активных веществ (%) | Рутин | 9,40±0,05 9,20-9,50 | 9,54±0,07 9,40 -9,80 | 9,46±0,04 9,4-9,6 |
| | Глицирризиновая кислота | 8,22±0,07 8,0-8,40 | 8,34±0,1 8,0-8,50 | 8,26±0,08 8,10-8,50 |
| Распадаемость (мин.) | pH-1,0 | 5,2±0,037 4,0-6,0 | 8,0±0,55 6,0-9,0 | 15,0±0,55 13,0-16,0 |
| | pH-8,0 | 7,0±0,45 6,0-8,0 | 10,4±0,6 9,0-12,0 | 19,2±0,58 18,0-21,0 |
| | Очищенные воды | 32,2±0,97 29,0-34,0 | 40,0±1,14 36,0-43,0 | 58,0±1,76 55,0-64,0 |

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что как склеивающее-связывающее

средство используемый экстракт прополиса, в зависимости от количества, действует на устой-

чивость гранул по-разному. Гранулы, приготовленные из I композиции, которая содержит 0,5% экстракта прополиса, подвергаются полной распадаемости, соответственно, в течение 5 и 7 минут. Гранулы, приготовленные из I и III композиций в искусственном желудочном соке распадаются в течение, соответственно, $5,2 \pm 0,037$ и $15,0 \pm 0,55$ минут, а в кишечном соке - в течение $7,0 \pm 0,45$ и $19,2 \pm 0,58$ минут. При такой разнице гидрофобная природа прополиса имеет решающее значение. Повышение количества прополиса в составе гранул усиливает гидрофобность массы, и, поэтому, гранулы, приготовленные из III композиции, распадаются в течение длительного времени. В результате проведенных исследований было установлено, что гранулы, приготовленные из II композиции, полностью отвечают требованиям, предъявляемым к ним (в искусственном желудочном соке распадаются в течение $8,0 \pm 0,55$ минут, а в кишечном соке в течение $10,4 \pm 0,6$ минут).

При проведении теста «растворение» (прибор «Вращающаяся корзинка», скорость вращения 200 об/мин, среда растворения 1000 мл) были определены оптимальные условия для II композиции: среда – pH=7.8, объем среды растворения - 500 мл, скорость вращения прибора - 100 об/мин. Растворение гранул «Glysocal» происходит интенсивнее в условиях кишечника - за 45 минут растворяются 88% действующих веществ, в то время как в среде искусственного желудочного сока растворяется 75% действующих веществ.

Для изучения условий хранения и срока годности гранул «Glysocal» мы проводили эксперименты в 2-х температурных режимах: 10° и 22°C . Для определения стабильности исследуемых гранул через каждые 4 месяца проверялись некоторые технологические и физико-химические особенности. Гранулы по 2 г из I серии, помещенные (по 6 штук) в стеклянные флаконы при 10°C , и гранулы по 2 г из II серии, помещенные в стеклянные флаконы при 22°C хранились в защищенном от света месте. В результате, в гранулах было определено количественное содержание рутина и глицирризиновой кислоты (хроматоспектрофотометрически и ВЭЖХ) [3], органолептические особенности, влагопоглощение, распадаемость в начале и в течение 24 месяцев при вышеуказанных условиях (10° и 22°C). Если гранулы «Glysocal» хранить в течение 24 месяцев при температуре 10°C , то они

не подвергаются значимым физико-химическим и органолептическим изменениям, так как в этом периоде влагопоглощение гранул составляет 1,37% ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$); количество рутина и глицирризиновой кислоты - $9,54 \pm 0,07\%$, $9,52 \pm 0,06\%$; $8,33 \pm 0,07\%$, $8,32 \pm 0,06\%$. Распадаемость гранул в соках искусственного желудка и кишечника происходит соответственно, в течение 8,05 и 9,86 минут ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$), что отвечает требованиям XI ГФ. Если гранулы хранить в течение 24 месяцев при температуре 22°C , влажность в отношении к первоначальной повышается на 0,45% ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$), что является весьма низким по сравнению с влагопоглощением гранул, хранившихся при температуре 10°C . В количестве рутина и глицирризиновой кислоты изменения не наблюдаются. Распадаемость гранул в искусственной желудочной и кишечной средах происходит, соответственно, в течение 7,98 и 9,74 ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$) минут. Поглощение влаги приготовленными гранулами несколько меньше (при 10°C - $2,21_{\text{н.в.п.}} - 2,18_{\text{н.в.п.}} = 0,03:2,18 \times 100 = 1,37\%$, а при 22°C - $2,19_{\text{н.в.п.}} - 2,18_{\text{н.в.п.}} = 0,01:2,18 \times 100 = 0,45\%$), чем экстрактами при 10°C и 22°C температурных режимах ($3,21_{\text{н.в.п.}} - 3,48_{\text{н.в.п.}} = 0,73:2,48 \times 100 = 29,43\%$; $2,68_{\text{н.в.п.}} - 2,48_{\text{н.в.п.}} = 0,2:2,48 \times 100 = 8,06\%$). Это связано с наличием в их составе до 1% аэросила, который не позволяет препарату подвергаться процессу увлажнения. Таким образом, мы способствуем поддержанию стабильности в течение 24 месяцев при данных температурных режимах.

Помимо вышеуказанных исследований, мы изучили также фармакологическую активность гранул [5]. Острую токсичность гранул «Glysocal» определяли на 100 белых беспородных мышах весом 18-20 г. Оказалось, что 1-3% растворы фитогранул с дозой 0,5-2,5 мл и 5% раствор с дозой 0,5-2мл не создают смертельных явлений у мышей. Таким образом, фитогранулы не являются токсичными (5% растворы гранулы: $LD_0 = 100\text{мг}/20\text{г}$, 5г/кг, $LD_{50} = 117\text{мг}/20\text{г}$, 5,85 г/кг, $LD_{100} = 150\text{мг}/20\text{г}$, 7,5г/кг).

Учитывая положительные особенности гранул «Glysocal», нами изучено их ранозаживляющее действие в ЖКТ. С этой целью в желудке крыс (массой 180-200 г) нейрогенным путем была создана модель раны. Исследования проводились в 2 сериях. В первой серии проводилось сравнительное лечение животных гранулами «Glysocal» (5 крыс), во второй серии - гранулами «Флакарбин» (5 крыс). Спустя 5

дней после создания модели раны у крыс, им *per os* были введены 5 мл 5% раствора гранул «Glysocal» и в той же дозе раствор гранул «Флакарбин».

В результате проведенных анализов выявлено, что за 29-36 суток под действием гранул «Флакарбин» происходит частичная, а под действием гранул «Glysocal» за это же время - полная эпителизация.

В результате проведения сравнительных исследований после создания модели воспаления (на 20 кроликах породы Шиншилла весом 2- 2,5 кг) было выявлено, что показатели СОД (супероксид дисмутаза) в крови интактных (без лечения), контрольных (с 5% витамином С) и испытуемых животных (5% гранулами «Glysocal») составляют: 20,8%; 31,66%; 32,8% ($p < 0,05$), соответственно. По сравнению с I группой интактных животных под действием гранул «Glysocal» и витамина С наблюдается соответствие показателей крупного циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК) 0,8% и 60,5%, среднего ЦИК – 0,1% и 94,8%, а малый ЦИК уменьшается до 40,7% и 55,5% (рис.1).

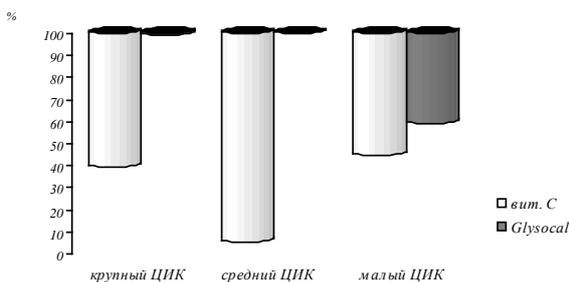


Рис. 1. Показатели циркулирующего иммунного комплекса

От действия «Glysocal»-а и витамина С защитные показатели организма малонового диальдегида (МДА) соответствуют 22,2% и 18,3%, средние молекулярные пептиды (СМП) уменьшаются на 10,4% и 7,4%, а супероксиддисмутаза (СОД) увеличивается на 57,7% и 52,2% (рис. 2).

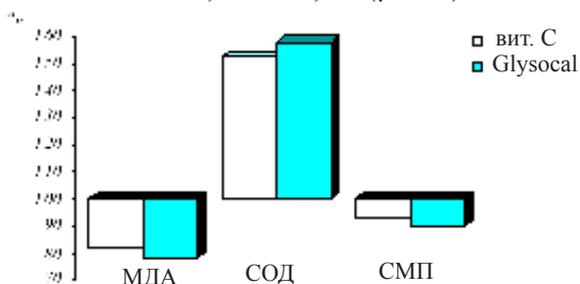


Рис. 2. Показатели антиоксидантного эффекта

Следует подчеркнуть также, что на кафедре микробиологии и иммунологии Азербайджанского медицинского университета изучена также степень загрязнения микробами исследуемых фитосредств и выявлено, что препарат отвечает требованиям ГФ XI (акт испытания).

Выводы: 1. Методом влажной грануляции получены гранулы «Glysocal» (в качестве склеивающего вещества использован 1,5 г экстракта прополиса) с технологическими свойствами: распадаемость в очищенной воде в течение $40,0 \pm 1,12$ мин.; в кислой среде - $8,0 \pm 0,55$; а в щелочной – в течение $10,4 \pm 0,6$ минут; влажность - $2,18 \pm 0,03\%$; в условиях кишечника за 45 минут растворяется 88% действующих веществ гранул.

2. Срок хранения фитогранул, полученных из фитосборов при 22°C составляет 2 года.

3. Разработанные фитогранулы «Glysocal» обладают более выраженным антиоксидантным, иммуностимулирующим и ранозаживляющим действием по сравнению с витамином С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батхина С.М., Дрожжина Е.В., Назаренко П.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: возможности фитотерапии. Фиторемедиум 2003; 1-2 (4-5): 10-16
2. Дзаурова М.М. Получение и исследование водного экстракта в условиях малоотходной технологии переработки цветков ноготков и его лекарственных форм: Автореф. дисс... канд. фарм. Наук. Курск: 2007; 23.
3. Мехралиева С.Д. Определение глицирризиновой кислоты и рутина в экстрактивных веществах полученные из сбора «Glysocal». Азербайджанский Медицинский Журнал, Баку: 2008; 1: 105-108.
4. Мехралиева С.Д., Велиева М.Н., Тагиев С.А. Патент 2009 0118 «Способ получения экстрактивных веществ из растительного сырья».
5. Мехралиева С.Д., Велиева М.Н., Тагиев С.А., Гасанова Д.А. Патент - АЗ №а2008 0051 «Лекарственное средство».
6. Турищев С.Н. Фитотерапия. М.: «Академия»; 2003: 317.
7. Martin K.W., Ernst E. Herbal medicines for treatment of bacterial infections: a review of controlled clinical trials. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003; 51: 241-246
8. Tran Cong Khanh. *Styphnolobium japonicum* (L.)

Schott. In de Padua, L.S., Bunyapraphatsara, N. & Lemmens, R.H.M.J. (Eds.): Plant Resources of South-East Asia. No. 12(1): Medicinal and poisonous plants 1. Prosea Foundation, Bogor, Indonesia, 1999, p.4.
9. Veliyeva M.N., Khalilov E.N., Veliyev P.M. Comparative studies of immunostimulate and antihypoxant properties of Azeomed and Glysiram. Trans acations of the International academy of Science H&E 2007; 2: 116-126.

SUMMARY

WORKING OUT OF TECHNOLOGY AND RATIONING QUALITY OF "GLYSOCAL" GRANULES

Mekhralieva S.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The technology of "Glysocal" granules on the basis of biologically active substances extracted from plants having wound healing, regenerative and antioxidant properties has been developed for treatment of gastroenteric diseases. Quality rationing of Glycyrrhiza, Sophora, and Calendula granules (condition and period of storage, pharmacological activity and microbiological cleanliness) has been defined.

Key words: "Glysocal", gastroenteric diseases, regenerative and antioxidant activity, disintegration, moisture.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И НОРМИРОВАНИЕ КАЧЕСТВА ГРАНУЛ «GLYSOCAL»

Мехралиева С.Дж.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Разработана и подготовлена технология гранул «Glysocal» с оптимальным составом на основе ком-

плекса биологически активных веществ, полученных из сбора растений солодки, софоры и календулы, обладающих ранозаживляющими, регенеративными и антиоксидантными свойствами при лечении желудочно-кишечных заболеваний. Определено нормирование качества (условия и сроки хранения, фармакологическая активность и микробиологическая чистота) исследуемых гранул.

Во время проведения сравнительных экспериментальных исследований выявлены более выраженное антиоксидантное, иммуностимулирующее и ранозаживляющее действия предложенных фитогранул «Glysocal» по сравнению с витамином С.

რეზიუმე

«GLYSOCAL»-ის გრანულების ტექნოლოგიის და ნორმირების ხარისხის შემუშავება

ს. მეხრალიევა

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

შემუშავებულია «Glysocal»-ის გრანულების ტექნოლოგია ოპტიმალური შემადგენლობით ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების კომპლექსის საფუძველზე, რომელიც მიღებული იქნა ძირტკბილას, სოფორას და გულყვითელას მცენარეული ნაკრებიდან, გააჩნია ჭრილობის შეხორცების, რეგენერაციისა და ანტიოქსიდანტური თვისებები კუჭ-ნაწლავის სისტემის დაავადების მკურნალობისას. განსაზღვრულია მიღებული გრანულების ნორმირების ხარისხი (შენახვის პირობები და ვადა, ფარმაკოლოგიური აქტიურობა, მიკრობიოლოგიური სისუფთავე). შედარებითი ექსპერიმენტული კვლევებით დადგინდა, რომ «Glysocal»-ის გრანულები ხასიათდებიან უფრო მეტად გამოხატული ანტიოქსიდანტური, იმუნომასტიმულატორული და ჭრილობის შეხორცების მოქმედებით, ვიდრე ვიტამინი С.

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА ИЗ КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА И ЕГО ДЕЙСТВИЕ В ФОРМЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н.,
Зурабашвили З.А., Гиоргобиани И.Б.

*Научно-исследовательский институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия;
Республиканский хроматографический центр, Тбилиси, Грузия; Институт фармакохимии
им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия*

Растительные липиды широко используются в фармации. Их биологическая активность во многом зависит от состава и соотношения высших жирных кислот. Построенные на их основе физиологически высокоактивные соединения природного генеза принимают непосредственное участие в функционировании органов и тканей организма. В настоящее время вопросы липидного обмена являются значимой проблемой медицины и фармации. Частота нарушений этого обмена достаточно высока и требует тщательного анализа [2].

Сложность исследований, с одной стороны, связана с химической неоднородностью и исключительным многообразием структуры липидов, а с другой - с характером пищевого рациона, его полноценностью, т.к. характер питания и, в первую очередь, жирнокислотный компонент липидов рациона, значительно влияют на состояние целостного организма. Таким образом, оптимальное применение специальных воздействий в форме пищевых добавок играет значимую роль для поддержания физиологических потребностей организма [8]. Важнейшими представителями класса липидов являются триглицериды, неэстерифицированные жирные кислоты, фосфолипиды, стерины, гликолипиды и т.д. В настоящее время в клинической медицине и фармации исключительное внимание уделяется изучению физиологической роли полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидоновой), которые характеризуются наличием от 2 до 4 двойных связей, определяющих физиологическую активность жирной кислоты [10]. Некоторые полиненасыщенные жирные кислоты являются незаменимыми, поскольку не синтезируются в организме человека. Хорошо известно, что синдром дефицита полиненасыщенных жирных кислот развивается не только в результате нарушения резорбции жиров, но и вследствие нерационального режима питания. Недостаточное поступление эссенциальных жирных

кислот вызывает значительные метаболические и структурные повреждения на клеточном уровне. Этот процесс может иметь место в липидах почти всех органов и тканей (за исключением ткани мозга) и особенно характерен для структуры печени [9]. Морфо-функциональные изменения, вызванные дефицитом полиненасыщенных жирных кислот, проявляются в симптомокомплексах на клеточном уровне. В первую очередь, изменяется состав жирных кислот в триглицеридах и фосфолипидов печеночной ткани, т.к. при этом наступает замещение арахидоновой и линолевой кислот на пальмитиновую, олеиновую и эйкозантириновую [6]. Дефицит полиненасыщенных жирных кислот наиболее часто компенсируется пищевыми добавками. В условиях Грузии перспективным является исследование действия пищевых добавок масла из косточек винограда, жирнокислотная структура которых исследовалась еще в 70-х годах прошлого столетия в Институте фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе АН Грузии. Выявлены биологически активные компоненты, а также рекомендованы целебные композиции [5,7]. Наиболее перспективные из них оценены авторскими свидетельствами. Жирнокислотная структура масла из косточек винограда во многом зависит от сорта винограда [1], почвенных и климатических условий, способов хранения и т.д.

Целью исследования явилось определение уровня свободных высших жирных кислот в масле косточек винограда сорта Ркацители, собранного в Сигнахском районе Грузии с оценкой действия этого масла в качестве пищевой добавки на содержание жирных кислот в липидах печени мышей.

Материал и методы. Исследования проведены на 120 беспородных мышах весом около 50,0 г, которые были разделены на 4 группы наблюдений по 30 мышей в каждой. I группа являлась контрольной и кормилась стандартным

пищевым рационом. II, III и IV группы питались тем же стандартным пищевым рационом, к которому добавлялось масло косточек винограда в следующей пропорции: 5,0 г масла на 1,0 кг стандартного рациона. Животных II группы эвтаназировали на 5 день, III группы - на 10 день, а IV и I групп - на 15 день после начала эксперимента. На базе Телавского университета им. Я. Гогешашвили из косточек винограда масло получено методом их холодного прессования, что позволило сохранить все биологически активные вещества, обуславливающие его целебные свойства.

С целью стандартизации проведенного эксперимента и объективизации физико-химических характеристик пищевой добавки, нами проведен анализ полученного масла: кислотное число в

пределах 2,18 мгКОН/г; число омыления в интервале 180-200 мгКОН/г; йодное число в пределах 150-180%. Далее, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определено процентное содержание высших жирных кислот в полученном масле [4]. Идентифицированы: линолевая – 62%; олеиновая – 18%; пальмитиновая - 7%; стеариновая – 4%; пальмитоолеиновая – 0,9%; линоленовая – 1,0%; арахидоновая – 0,7%. Идентификация жирных кислот проведена согласно положению департамента стандартизации, метрологии и сертификации Национального стандарта Грузии (№ 138; 2000).

Полученные данные обработаны статистически посредством компьютерной программы SPSS [3]. Ниже приведена сравнительная оценка только I и IV групп наблюдений.

Таблица. Уровень жирных кислот в липидах печени мышей (ppm%)

| Жирные кислоты, ppm% | Фосфолипиды | | | | Триацилглицериды | | | |
|--|-------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Группы наблюдений | | | | | | | |
| | I | II | III | IV | I | II | III | IV |
| <u>Насыщенные</u> Пальмитиновая | 26,5± 1,2 | 27,0± 1,8 | 22,6± 2,1 | 22,1± 1,9 | 21,4± 1,6 | 20,9± 1,7 | 20,1± 1,2 | 20,6± 1,3 |
| Стеариновая | 24,1± 0,9 | 19,8± 1,0 | 14,2± 0,9 | 12,0± 0,9 | 3,2± 0,8 | 3,4± 0,9 | 3,9± 0,9 | 3,9± 0,9 |
| <u>Ненасыщенные</u> Пальмитоолеиновая | 4,6± 0,8 | 4,3± 0,6 | 5,2± 0,7 | 2,0± 0,1 | 5,7± 0,8 | 5,1± 0,7 | 5,4± 0,7 | 5,4± 0,8 |
| Олеиновая | 15,4± 1,0 | 13,6± 0,9 | 18,1± 1,0 | 16,0± 0,9 | 41,2± 1,3 | 38,1± 1,1 | 36,5± 1,0 | 36,2± 1,0 |
| Линолевая | 10,9± 0,7 | 17,5± 0,8 | 19,2± 0,8 | 22,4± 0,7 | 23,6± 0,8 | 27,3± 0,8 | 26,1± 0,7 | 26,2± 0,3 |
| Линоленовая | 2,7± 0,6 | 2,4± 0,4 | 3,6± 0,4 | 6,4± 0,4 | 3,1± 0,3 | 4,0± 0,4 | 4,2± 0,3 | 4,6± 0,3 |
| Арахидоновая | 15,8± 0,9 | 16,0± 1,2 | 17,1± 1,1 | 19,1± 1,0 | 1,8± 0,2 | 1,2± 0,1 | 3,8± 0,1 | 3,9± 0,1 |

Согласно данным, приведенным в таблице, в фосфолипидах печени мышей I группы (группа контроля) преобладают насыщенные жирные кислоты, причем уровень пальмитиновой кислоты (26,5±1,2 ppm%) не отличается от уровня стеариновой кислоты (24,1±0,9 ppm%, p>0,05) недостоверно. Среди ненасыщенных жирных кислот не наблюдается также достоверного различия между содержанием олеиновой (15,4±1,0 ppm%) и арахидоновой (15,8±0,9 ppm%) кислотами в фосфолипидных печени мышей контрольной группы: вариационно-статистический анализ не подтверждает достоверного различия (p>0,05). В триацилглицеридных печени мышей группы

контроля уровень пальмитиновой кислоты достоверно превышал (21,4±1,6 ppm%) уровень стеариновой (3,2±0,8 ppm%; p<0,001), в то время как среди ненасыщенных жирных кислот уровень олеиновой кислоты (41,2±1,3 ppm%) продолжает доминировать над уровнем линолевой (23,6±0,8 ppm%; p<0,001), пальмитоолеиновой (5,7±0,8 ppm%; p<0,001), линоленовой (3,1±0,3 ppm%; p<0,001) и арахидоновой (1,8±0,2 ppm%; p<0,001) кислотами.

На 15 день эксперимента указанное выше соотношение высших жирных кислот, как в фосфолипидной, так и триацилглицеридной фракциях

печени мышей, значительно меняется. Суммарный уровень насыщенных высших жирных кислот достоверно снизился ($p < 0,001$). Степень снижения различна. Уровень пальмитиновой кислоты ($22,1 \pm 1,9$ ppm%) в фосфолипидных фракциях печеночной ткани мышей превышал уровень стеариновой ($12,0 \pm 0,9$ ppm%). Различие достоверно ($p < 0,001$). Заслуживает особого внимания увеличение процентного содержания линолевой ($22,4 \pm 0,7$ ppm%), линоленовой ($6,4 \pm 0,4$ ppm%) и арахидоновой ($19,1 \pm 1,0$ ppm%) высших жирных кислот. По сравнению с данными I группы увеличение достоверно ($p < 0,01$). В отличие от этих сдвигов, процентное соотношение пальмитоолеиновой кислоты в фосфолипидных фракциях печеночной ткани мышей на 15 день эксперимента достоверно уменьшилось ($2,0 \pm 0,1$ ppm%; $p < 0,01$). В триацилглицеридной фракции печеночной ткани мышей на 15 день эксперимента процентное соотношение насыщенных жирных кислот (пальмитиновая $20,6 \pm 1,3$ ppm%, стеариновая $3,9 \pm 0,9$ ppm%) практически осталось прежним (вариационно-статистически $p > 0,05$). Среди ненасыщенных жирных кислот вариационно-статистически достоверно не изменялось процентное содержание только пальмитоолеиновой ($5,4 \pm 0,8$ ppm%, $P > 0,05$) кислоты. Достоверно ($p < 0,01$) уменьшилось процентное содержание олеиновой (контроль $41,2 \pm 1,3$ ppm%, IV группа $36,2 \pm 1,0$ ppm%), в то время как процентное содержание линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот достоверно увеличилось (соответственно, $26,2 \pm 0,3$ ppm%, $p < 0,01$; $4,6 \pm 0,3$ ppm%, $p < 0,01$ и $3,9 \pm 0,1$ ppm%, $p < 0,001$).

Полученные данные явились основанием для следующих выводов:

1. Пищевая добавка масла косточек винограда сорта Ркацители значительно изменяет жирнокислотный состав и количественное содержание фосфолипидов и триацилглицеридов печеночной ткани крыс в условиях 15-дневного эксперимента.
2. Синтез основной массы липопротеидов осуществляется в печени и лишь небольшая часть образуется в крови и лимфе за счет коллоидно-химических взаимодействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. ღურშიძე ს., ხაბიძე ო. ყურძნის ქობიური შემაღლებლობა. თბ.: მეცნიერება; 1979: 181.
2. Адекенов С.М. Новые оригинальные фитопре-

параты. Перспективы применения в медицине и организация их производства. Конференция «Фармация Казахстана» 2009; 1: 125-132.

3. Брейтман А.Я., Голубев А.А. Рекомендации по статистической обработке результатов исследования. Наука: 1996; 146.
4. Дейнека В.И. Карта хроматографического разделения и инкрементные зависимости в методе анализа ВЖК. Физическая химия 2006; 80(3): 511-516.
5. Далакишвили Ц.М. Химическое изучение биологически активных растительных липидов. Автореф. дисс. д-ра фармацевтических наук. Тб.: 1993; 195.
6. Зурабашвили З.А., Сунозова Е.В. Хроматографический анализ жиров и масел. М.: 2010; 74.
7. Кемертелидзе Э.П., Далакишвили Ц.М. Биологически активные липиды некоторых растений, произрастающих в Грузии. Тб.: Мецниереба; 1996; 185.
8. Султанович Ю.А., Нечаев А.П. Хроматографический анализ жиров и масел. Московский институт пищевой промышленности. М.: 2008; 68-76.
9. Golari Y. Genotype-environment interactions in mouse behavior: a way of the problem. Proc. Natl Acad. Sci. 2006; 102(12): 4619-24.
10. Nikolaisvili M., Djodjua M., Margadze G. Comparison between behavior of albino and gray rats in open field. Известия АН Грузии. Сер. биол. А, 2006; 32(1): 71-75.

SUMMARY

THE FATTY ACID COMPOSITION OF RKATSITELI GRAPE SEED OIL AND ITS EFFECT AS A FOOD-ADDITIVE

Kikalishvili B., Zurabashvili D., Nikolaishvili M., Zurabashvili Z., Giorgobiani I.

M. Asatiani Research Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia; Chromatography center, Tbilisi, Georgia; I. Kutateladze Institute of Pharmakochemistry, Tbilisi, Georgia

In this paper high fatty acids in the Rkatsiteli grape seed oil were qualitatively and quantitatively identified. In the Rkatsiteli grape seed oil linolenic, oleic, palmitic, stearic, palmitooleinoyaya, linoleic and arachidonic acids were identified. The impact of Rkatsiteli grape seed oil as a dietary supplement on the contents of fatty acid synthase and lipids in the

livers of mice were determined. Investigations were carried out on 120 inbred mice: for 15 days to a standard diet grape seed oil was added as a food additive. The investigation showed that the optimal use of food additives in the form of oil from Rkatsiteli grape seed plays an important role in maintaining the physiological needs of the human organism.

Key words: grape seed oil, impact on the human organism.

РЕЗЮМЕ

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА ИЗ КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА И ЕГО ДЕЙСТВИЕ В ФОРМЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николаишвили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобиანი И.Б.

Научно-исследовательский институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия; Республиканский хроматографический центр, Тбилиси, Грузия; Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

В статье качественно и количественно идентифицированы высшие жирные кислоты в масле косточек винограда сорта Ркацители и определено действие этого масла в качестве пищевой добавки на содержание жирных кислот в липидах печени мышей. Исследования проведены на 120 беспородных мышях, которым к стандартному пищевому рациону добавлялось масло из косточек винограда. В масле косточек винограда идентифицированы линоленовая, олеиновая, пальмитиновая, стеариновая, пальмитоолеиновая, линолевая и арахионовая кислоты. Установлено, что оптимальное применение пищевой добавки в виде масла из косточек винограда сорта Ркацители играет важную роль в поддержании физиологических потребностей организма. Сложность исследования связана, с одной стороны, с химической неоднородностью структуры липидов, а с

другой – со значительным изменением содержания жирных кислот в масле из косточек винограда в связи с климатическими и производственными условиями.

რეზიუმე

ყურძნის თესლის ზეთის ცხიმოვანი მჟავების შემადგენლობა და მისი მოქმედება საკვები დანამატის ფორმით

ბ. კიკალიშვილი, დ. ზურაბაშვილი, მ. ნიკოლაიშვილი, ზ. ზურაბაშვილი, ი. გიორგობიანი

მ. ასათიანის სახ. ფსიქიატრიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო; რესპუბლიკური ქრომატოგრაფიული ცენტრი, თბილისი, საქართველო; ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ნაშრომში თვისობრივად და რაოდენობრივად იდენტიფიცირებულია უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავები რქაწითელის ჯიშის ყურძნის თესლის ზეთში და განსაზღვრულია ამ ზეთის, როგორც საკვები დანამატის, მოქმედება თაგვის ღვიძლის ლიპიდებში ცხიმოვანი მჟავების შემცველობაზე. კვლევები ჩატარდა 120 უჯიშო თაგვზე, რომელთა სტანდარტული კვების რაციონს დაემატა ყურძნის თესლის ზეთი. ყურძნის თესლის ზეთში იდენტიფიცირებულია ლინოლენის, ოლეინის, პალმიტინის, სტეარინის, პალმიტოლენის, ლინოლის და არახიდონის მჟავები. დადგენილია, რომ კვებითი დანამატის სახით რქაწითელის თესლის ზეთის გამოყენება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ორგანიზმის ფიზიოლოგიური მოთხოვნილებების ხელშეწყობაში. კვლევის სირთულე ამ ასპექტში დაკავშირებულია, ერთის მხრივ, ლიპიდების სტრუქტურის ქიმიურ არაერთგვაროვნებასთან, ხოლო მეორეს მხრივ - კლიმატურ და საწარმოო პირობებთან დაკავშირებულ ყურძნის თესლის ზეთში ცხიმოვანი მჟავების შემცველობის მნიშვნელოვან ცვლილებებთან.

IN VIVO INVESTIGATION OF EXTRACELLULAR UBIQUITIN EFFECT ON LIVER HISTOARCHITECTONICS

Sujashvili R., Bakuradze E., Modebadze I., Dekanoidze D., Qirikashvili I.

Center of Life Sciences, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

Ubiquitin is a small regulatory highly conservative protein. Ubiquitin consists of 76 amino acid residues and has a molecular mass of about 8564 Da. It is a thermostable and very soluble at neutral pH globular protein without disulfide bonds. Its secondary structure with a core of β (2) - α - β (2) fashion is rich of hydrogen bonds. Ubiquitin forms covalent linkages to itself and/or other proteins either as a single molecule or as poly-ubiquitin chains. The attachment of ubiquitin to the ϵ -amine lysine residues of target proteins in course of mono- and polyubiquitination requires a series of ATP-dependent enzymatic steps. After modification by enzymes, ubiquitin attaches to target protein and relocates it to the proteasome for further degradation [2,5].

Extracellular ubiquitin incorporates into cultured cells and mediates their growth suppression and apoptosis through proteasome-dependent degradation of selective cellular proteins. Theoretically, it is possible occurrence of complementary events due to accelerative degradation of proteins in hepatocytes by in vivo injected extracellular ubiquitin [1,3,4,8].

Within the project: «Influence of Extracellular Ubiquitin on Alcohol Injured and Nonalcoholic Liver Regeneration» granted by Georgian National Science Foundation GNSF (at present Shota Rustaveli National Science Foundation), influence of extracellular ubiquitin on liver histoarchitectonics has been investigated. At first, research has been carried out on immature and mature intact white rat liver histoarchitectonics analysis in norm and after the introduction of extracellular ubiquitin.

Materials and methods. Experiments were performed with mature female white rats weighing 120 gr. and immature white rats of 6-7 days old weighing 6-10gr. Before killing animals were anesthetized by ether. Ubiquitin and other reagents purchased from Sigma. Previously to injecting ubiquitin was dissolved in 0.05M NaCl. Tissue samples were sectioned by the microtome "MPC 2" USSR. Light microscope "Motic B series" China, has been used for observation of

samples. Microphotographs were taken by "Olimpus CZ 4040" camera Japan.

Histoarchitectonics analysis.

Within the first set of observations, we divided mature rats into four groups. The first group consisted of intact rats; 200 μ g/ml ubiquitin was introduced into the animals of the other three test groups intraperitoneally once per day during three days and test material has been taken 24 hours later after the first, second and third injections from each group correspondingly.

Within the second set of observation, 500 μ g/ml of ubiquitin was injected per day during three days and material has been taken 96 hours later after the first injection.

In the third set of experiment were used immature rats of 6-7 days old. They were divided into two groups – control-intact and test groups. Immature rats were getting injections of 200 μ g of ubiquitin per day during three days and material has been taken 96 hours later after the first injection.

For histopathological study, the tissues of four animals from each group were separated and fixed in Telesnitsky solution – (96^o ethanol – 85%, 40% formalin - 10%, glacial acetic acid – 5%) and in 4% paraformaldehyde in 0.1M phosphate buffered saline pH7.4 (fixation of different probes in two different fixtures were carried out in parallel). Then they were embedded in paraffin, later sectioned using a microtome for H&E staining [6,7].

Results and their discussion. Experimental data indicate the following results: in test groups of animals, typical structure of tissue has not been damaged as compared with liver of intact rats. Regardless of dose and number of injections histoarchitectonics of liver has not been changed in all test groups of animals.

Maintenance of anastomosing plates of hepatocytes exist in all test groups, diameter of sinusoidal capillaries has not been changed. Classical lobules

with portal triads at the vertices and a central vein in the middle are well visualized. No pathological deviations mentioned in cytoplasm of hepatocytes.

Irrespectively of the dose of injected ubiquitin, histoarchitectonics of the liver remains immutable. (Fig. 1-3).

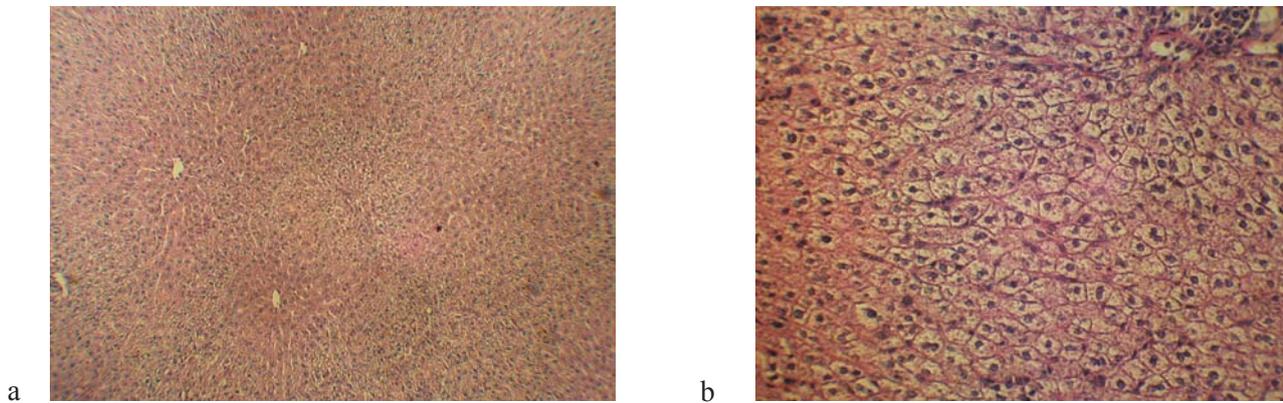


Fig. 1. Liver sections of mature white rats of control group (magnification: a – 10x5; b-20x5;)

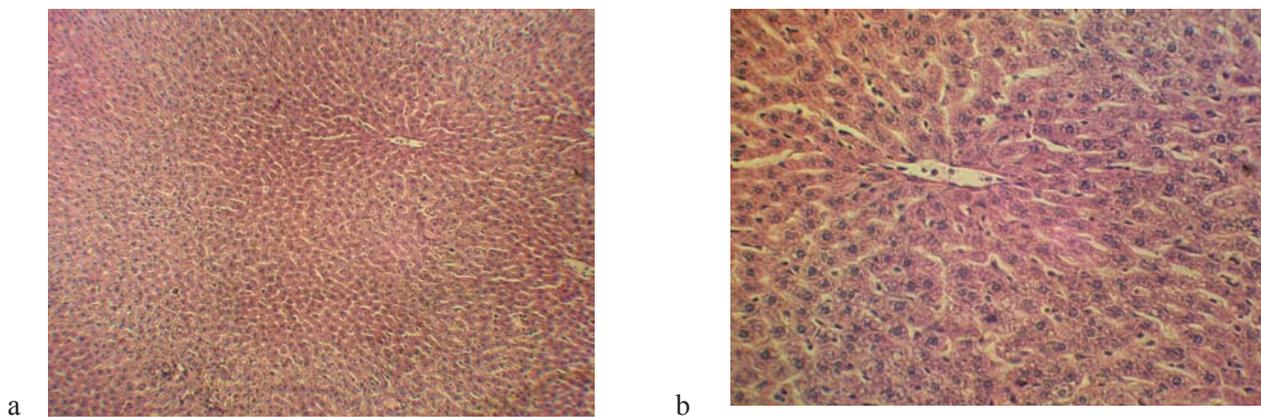


Fig. 2. Liver sections of mature white rat after a single injection of 200µg/ml ubiquitin. (Magnification is the same in all cases)

We do not represent photos of liver sections after multiple injections of 200µg/ml ubiquitin as there have

not been observed any differences in corresponding groups of mature animals.

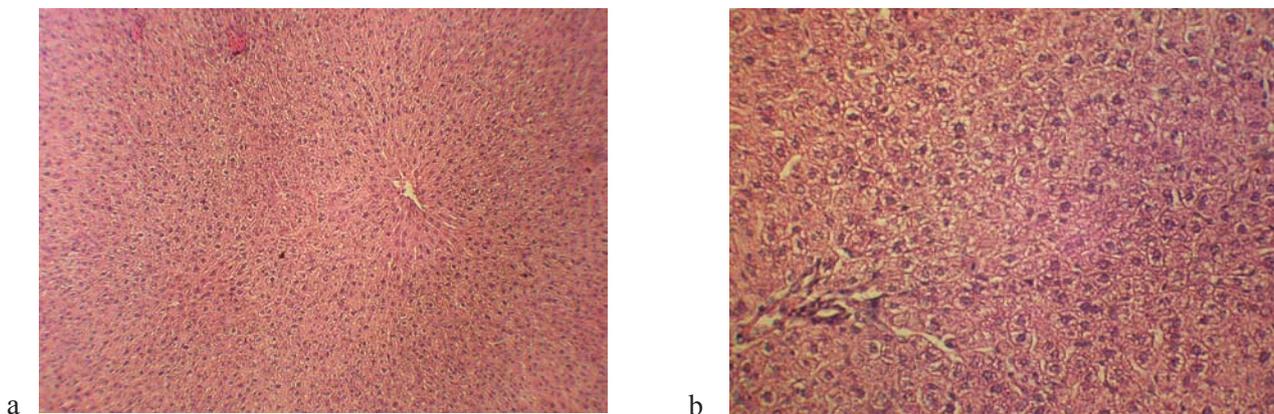


Fig. 3. Liver section of mature white rat after multiple injection of 500µg/ml ubiquitin

Immature white rats were put to the test of multiple injection of 200µg/ml ubiquitin during three days. After investigation of liver sections, no changes

have been found in histoarchitectonical configuration of immature liver in comparison with control groups.

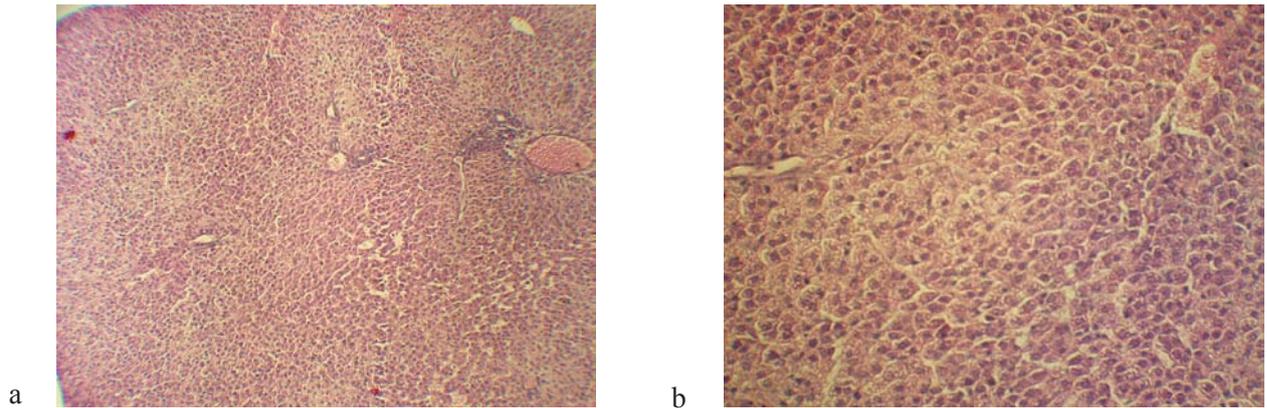


Fig. 4. Liver section of immature white rat, control group

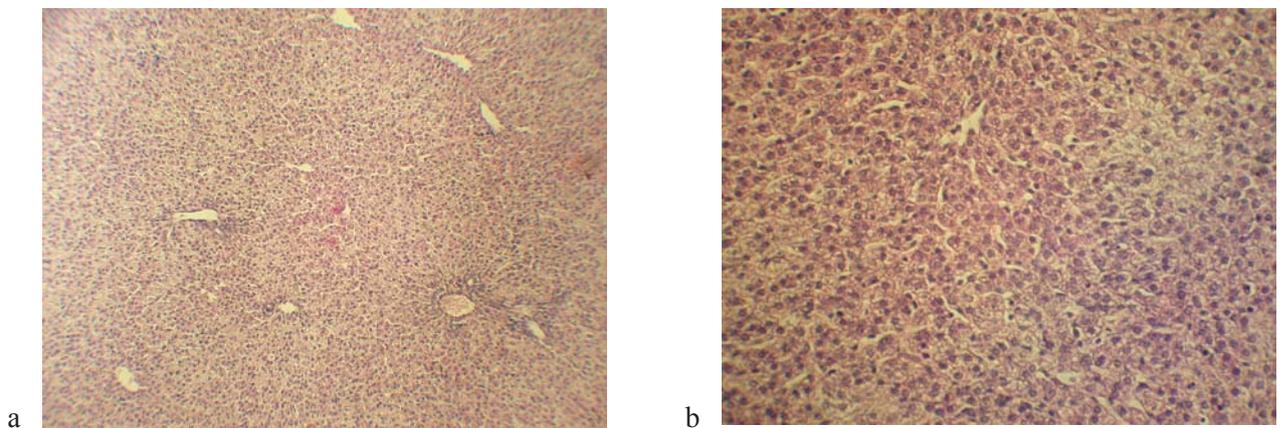


Fig. 5. Liver section of immature white rat, test group, multiple injections of 200µg/ml ubiquitin

Few articles declare about behavior of extracellular ubiquitin injected into the cultured cells. There is no information about in vivo experiments for extracellular ubiquitin. Interestingly, in vitro ubiquitin enters the cell and acts as a native protein of the cell. Logically, there is a high probability that ubiquitin enters the cell via in vivo injections and acts there as in case of in vitro experiments. As it already is known extracellular ubiquitin decreases proliferative activity of hematocytes due to accelerative degradation of STAT3. It is not inconceivable that higher concentrations of ubiquitin may cause the increase of different types of essential proteins degradation rate in normal and damaged cells. Further investigation by immunological assays of in vivo injection effects on histoarchitectonics of intact and damaged liver and hepatocyte cell cycle regulation seems to be actual and interesting [3,9,10].

The behavior of ubiquitin must be thoroughly investigated to gain an understanding of its possibilities of implication in targeted therapy of different diseases [11,12].

REFERENCES

1. Carlson N., Rechsteiner M., Microinjection of ubiquitin: intracellular distribution and metabolism in Hella Cells maintained under normal physiological conditions. *The J. of Cell Biology* 1987; 104: 537-546.
2. Ciechanover A. The Ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life. *The EMBO Journal* 1998; 17(24): 7151-7160.
3. Daino H. et. al. Induction of apoptosis by extracellular ubiquitin in human haematopoietic cells. *Blood* 2000; 95 (8): 2577-2585.
4. Daino H., Shibayama H., Machii T., Kitani T., Extracellular ubiquitin regulates the growth of human hematopoietic cells. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 1996; 223: 226-228.
5. Hershko A., Ciechanover A., Varshavsky A. The Ubiquitin System. *Nature Medicine* 2000; 6: 1073-1081.
6. Jocelyn H. Bruce-Gregorios M.D. *Histopathologic Techniques.* JMC Press Inc., Quezon City, Philippines: 1974; 403.

7. Kiernan J.A. Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice. 4th ed. Bloxham, 2008, UK: Scion; 609.
8. Majetshak M. et. al. Extracellular ubiquitin inhibits the TNF- α response to endotoxin in peripheral blood mononuclear cells and regulates endotoxin hyporesponsiveness in critical illness. Blood 2003; 101 (5): 1882-1890.
9. Nalepa G., Rolfe M., Harper W. Drug discovery in the ubiquitin-proteasome system. Nature Reviews Drug Discovery 2006; 5: 596-613.
10. Yong Qiang Wang et al. The ubiquitin-dependent proteasomal degradation (UPD) of human liver cytochrome P450 2E1: identification of sites targeted for phosphorylation and ubiquitination”, running title: “CYP2E1 phosphorylation, ubiquitination and degradation. JBC Papers in press. 05.01.2011.
11. Sujashvili R. Ubiquitin-26S proteasome system. New therapeutic implications. GMN 2008; N7-8 (160-161): 48-51.
12. Sujashvili R. The role of ubiquitin-26S proteasome system in aetiology of human

SUMMARY

IN VIVO INVESTIGATION OF EXTRACELLULAR UBIQUITIN EFFECT ON LIVER HISTOARCHITECTONICS

Sujashvili R., Bakuradze E., Modebadze I., Dekanoidze D., Qirikashvili I.

Center of Life Sciences, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

Ubiquitin is a small regulatory protein of living cells. It affects almost all cellular processes. Investigation of ubiquitin is very important for discovering the new therapeutics for different heavy human diseases. The main goal of presented work was to reveal effect of extracellular ubiquitin on liver histoarchitectonic of mature and immature white rats. The obtained data indicate the inefficiency of used doses - 200 μ g/ml and 500 μ g/ml - of extracellular ubiquitin single and multiple in vivo injections to evident changes of histoarchitectonics of immature and mature white rat liver. Further investigation of in vivo injection effects on histoarchitectonics of intact and damaged liver and hepatocyte cell cycle regulation by immunological assays seems to be actual and interesting.

Key words: ubiquitin, histoarchitectonics, liver.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ IN VIVO ИНДУЦИРОВАННОГО ЭКСТРАКЛЕТОЧНОГО УБИКВИТИНА НА ГИСТОАРХИТЕКТониКУ ПЕЧЕНИ

Суджашвили Р.Ш., Бакурадзе Е.Д., Модебадзе И.Р., Деканоидзе Д.М., Кирикашвили И.Н.

Центр естественных наук, Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

Убиквитин – регуляторный белок, который активно участвует почти во всех клеточных процессах. Исходя из этого, исследование убиквитина с целью использования его для терапии различных заболеваний весьма актуально. Нами изучалось влияние in vivo индуцированного убиквитина на гистоархитектонику печени зрелых и незрелых крыс. Данные эксперимента показали, что как одноразовая, так и многократная инъекция различных доз - 200 мкг/мл и 500 мкг/мл убиквитина не вызвала каких-либо заметных изменений в гистологической картине печени крыс. Планируется дальнейшее исследование возможного эффекта убиквитина на гистоархитектонику печени более чувствительными иммунологическими методами.

რეზიუმე

in vivo ინდუცირებული ექსტრაუჯრედული უბიკვიტინის გავლენა ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაზე

რ. სუჯაშვილი, ე. ბაკურაძე, ი. მოდებაძე, დ. დეკანოიძე, ი. ქირიკაშვილი

სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა ცენტრი, ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

უბიკვიტინი წარმოადგენს მცირე ზომის რეგულატორულ ცილას, რომელიც აქტიურად არის ჩართული თითქმის ყველა უჯრედული პროცესის მართვაში. აქედან გამომდინარე, უბიკვიტინის გამოკვლევა მისი სხვადასხვა დაავადებების თერაპიისათვის გამოყენების მიზნით მეტად აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს. ჩვენ შევისწავლეთ ექსტრაუჯრედული უბიკვიტინის გავლენა მზარდი და ზრდას-

რული ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტორქიტექტონიკაზე. დადაგინეთ, რომ უბიკვიტინის, როგორც ერთჯერადი, ასევე მრავალჯერადი ინექცია სხვადასხვა დოზით (200მკგ/მლ და 500მკგ/მლ) შესამჩნევ ჰისტოლოგიურ ცვლილებებს ვირთაგვების ღვიძლში არ

იწვევს. იმუნოლოგიური მეთოდების გამოყენება შემდგომ კვლევაში მოგვცემს უფრო ნათელ სურათს უბიკვიტინის შესაძლო ეფექტის შესახებ ღვიძლის ჰისტორქიტექტონიკასა და უჯრედული ციკლის რეგულაციის შესახებ.

* * *