

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 12 (213) Декабрь 2012

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (213) 2012

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. The full text content is available through EBSCO databases.

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. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

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, მიმოსილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

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,
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Николай Гонгадзе,
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,
Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ 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

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.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, V этаж, комната 5

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(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, 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, Mamuka 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 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

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

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 оригинальной транскрипции.

7. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

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. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

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 ინგლისურ ენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულ ენოვან 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 სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

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

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, 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:

Яворская В.А., Черненко И.И., Федченко Ю.Г., Пасюра И.Н. СОСТОЯНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ОТДАЛЕННЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ БОЕВОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ	7
Даварашвили Х.Т., Дгебуадзе М.А., Меликадзе Е.Б., Жвितिашвили Т.О., Джандиери К.Н. СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСНОВНОГО ВЕЩЕСТВА ПУЛЬПЫ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПУЛЬПИТЕ.....	12
Минасян А.М. СИНДРОМ КАРДИОРЕНАЛЬНОЙ АНЕМИИ (ОБЗОР)	17
Жаркова А. В., Орловский В.Ф. ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПРИ КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	22
Кравчун П.Г., Кадыкова О.И., Габисония Т.Н. РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	26
Gogilashvili K., Shonia N., Burkadze G. THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (REVIEW).....	32
Железнякова Н.М. ФОРМИРОВАНИЕ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА.....	36
Колесникова Е.В. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ADIPOR1 С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ.....	40
Piralishvili G., Gamkrelidze I., Nikolaishvili N., Chavchanidze M. EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE (WHOQOL-BREF) AMONG METHADONE AND SUBOXONE SUBSTITUTION STATE PROGRAM PATIENTS AND HEALTHY VOLUNTEERS IN GEORGIA	44
Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Gamkrelidze A. RISK FACTORS OF ASTHMA IN GEORGIAN SCHOOLCHILDREN	48
Архимандрит Адам (Ахаладзе) БИОЭТИКА В КОНТЕКСТЕ СОВРЕМЕННОГО СЕКУЛЯРНОГО ПРОСТРАНСТВА.....	51

Гогияшвили Л.Е., Абашидзе Т.В., Цагарели З.Г., Дгебуадзе М.А., Квачадзе Т.И. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЯДЕР БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В ПРОДОЛГОВАТОМ МОЗГЕ (N.AMBIGUUS; N.DORSALIS), ИНДУЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА А (H ₃ N ₁) В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	55
Гвамичава Т.А., Гаччиладзе И.А., Мачавариани Т.Г., Гогияшвили Л.Е. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРОМАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ И ФИБРОБЛАСТОВ В РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	62

НАУКА

СОСТОЯНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
У ПАЦИЕНТОВ С ОТДАЛЕННЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ
БОЕВОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

¹Яворская В.А., ¹Черненко И.И., ²Федченко Ю.Г., ³Пасюра И.Н.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования;

²Харьковский областной госпиталь для инвалидов войны;

³ГЛПУ «Центральная клиническая больница Укрзалізниця», Украина

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) по сей день считается актуальной проблемой, так как является одной из ведущих причин смертности, длительной временной нетрудоспособности и инвалидности населения. Большое значение уделяют так называемым “боевым черепно-мозговым травмам”.

Постоянное оснащение армий современными видами вооружения с новыми бризантными свойствами, обуславливает значительный рост минно-взрывных и взрывных повреждений центральной нервной системы. В связи с этим возникает необходимость постоянного совершенствования диагностики и лечебной тактики боевых травм нервной системы [1]. Если сравнивать частоту взрывных повреждений черепа и головного мозга в общей структуре черепно-мозговых травм во время участия в различных вооруженных конфликтах; то в войнах начала XX века они составили всего 6,7%, а в годы Великой Отечественной войны этот процент уже был 56,2. Во время пребывания воинов-интернационалистов в Афганистане, частота повреждений центральной нервной системы составила 70% [4,7]. Удельный вес повреждений нервной системы в структуре санитарных потерь при сочетанной травме, полученной в результате взрыва, составляет 25-70% от общего числа пострадавших [3].

Современное развитие реанимации, хирургии, нейрохирургии, фармакологии, совершенствование диагностических возможностей и мониторинга основных физиологических показателей привели к снижению числа летальных исходов и осложнений ЧМТ. Смертность вследствие боевых черепно-мозговых травм по данным авторов снизилась на 7,5% [2,6]. Однако число лиц с тяжелыми последствиями ЧМТ увеличилось.

Последствия ЧМТ - это эволюционно предопределенный и генетически закрепленный комплекс процессов в ответ на повреждение головного мозга, они влияют на социальный статус пострадавших, качество их жизни, определяют актуальность и социальную значимость проблемы. Психоневрологические расстройства в позднем периоде ЧМТ нарушают жизнедеятельность

больных и требуют разработки новых принципов лечения и медицинской реабилитации.

Больные с последствиями ЧМТ длительное время, а зачастую и пожизненно, социально не адаптированы, имеют серьезные неврологические и психологические дисфункции, признаются нетрудоспособными. Следует отметить, что медико-социальное освидетельствование пациентов с последствиями перенесенной боевой травмы имеет особое значение в силу значимости не только медицинских, но социальных аспектов. В ряде случаев возникают трудности методологического характера, особенно когда в клинической структуре преобладает посттравматический нервно-психический или иной сложный дефект.

Картина последствий черепно-мозговой травмы многообразна. Диагностируемые синдромы часто сочетаются, что затрудняет их клинико-экспертную оценку.

Клинические проявления последствий оцениваются по неврологическому, психическому и общесоматическому статусу больного с использованием данных дополнительных исследований, включая методы нейровизуализации (компьютерная томография - КТ, магнитно-резонансная томография - МРТ, электроэнцефалография - ЭЭГ, доплерография и др.).

В клинической картине посттравматического периода по данным различных авторов выделяют следующие основные клинические синдромы: вегетативно-сосудистый, вестибулярный, гипоталамический, церебрально-очаговый, гипертензионный, эпилептический, экстрапирамидный (травматический паркинсонизм, гиперкинезы), посттравматический церебральный арахноидит, а также различные психопатологические синдромы (астенический, астено-невротический, ипохондрический, психопатоподобный, психоорганический) и патологическое развитие личности. Ни один из этих синдромов не встречается изолированно, обычно наблюдаются их различные сочетания [2,3,6].

Синдром вегетативной дистонии (СВД) встречается у 60% больных, в основном перенесших легкую закры-

тую ЧМТ [2,9], чаще в первые месяцы и годы после травмы. Значительное нарастание частоты и выраженности вегетативно-сосудистых нарушений на фоне декомпенсации посттравматического дефекта наступает в возрасте 40-54 лет у перенесших закрытую ЧМТ в период Великой Отечественной войны [4].

Вегетативные расстройства носят преимущественно перманентный характер (вегетативно-сосудистая дистония), реже возникают вегетативные кризы [1]. Вегетативные пароксизмы типа панических атак нередко проявляются на фоне изменений психики в виде сенестопатических, психосенсорных расстройств, астенизации в сочетании с аффективными нарушениями, истероформными реакциями [1,4]. У лиц, перенесших ЧМТ, проявления СВД могут быть непостоянны и изменчивы. Возникновение (или усугубление) вегетативной дисфункции обусловлено изменением сезонных ритмов, метеоколебаниями, физической и эмоциональной нагрузкой [9].

Вестибулярный синдром, проявляющийся приступами системного, реже несистемного головокружения, нарушением равновесия, вегетативно-сосудистыми реакциями, наблюдается у 32-50% больных, перенесших закрытую ЧМТ [6,7]. Вестибулярные расстройства могут быть обусловлены как первичной травмой ствола мозга, так и вторичными нарушениями крово- и ликвороциркуляции, приводящими к дисфункции кохлеовестибулярных структур.

Эпилептические припадки могут возникать вскоре или спустя многие годы после травмы [3,4]. Посттравматическая эпилепсия встречается в 15-25% случаев, чаще у перенесших ЧМТ средней тяжести. Е.А. Садыков и соавт. [8] выделяют три основных варианта посттравматической эпилепсии. В первом варианте основу клинической картины, тяжесть и прогноз определяют другие последствия травмы мозга. Припадки, как правило, редкие, хорошо поддающиеся терапии, генерализованная пароксизмальная активность на ЭЭГ не характерна. Второй вариант: ведущая роль принадлежит эпилептическим припадкам. По данным ЭЭГ выявляется генерализованная пароксизмальная активность, очаги обычно симметричные, характерна их миграция. Третий вариант представляет собой последствия легкой ЧМТ с развитием эпилепсии при весьма вероятной наследственной предрасположенности. В этих случаях характерно выявление билатерально-синхронной генерализованной активности на ЭЭГ при отсутствии морфологического компонента (по данным КТ и МРТ).

Эпилептический синдром являлся ведущим в клинической картине у 38,5% обследованных, дополнительно до 13% больных с последствиями ЧМТ имели харак-

терные эпилептические изменения по данным ЭЭГ без клинических проявлений [4].

Церебрально-очаговый синдром в отдаленном периоде ЧМТ встречается в 10-30% случаев и проявляется центральным парезом конечностей, нарушением высших мозговых функций (речи, чтения, письма, гнозиса, праксиса и др.). Эти нарушения, как правило, являются ведущими у пострадавших с тяжелой закрытой и открытой ЧМТ. Данные клинических наблюдений свидетельствуют, что в первый год после травмы отмечается положительная динамика восстановления нарушенных функций, этому способствуют значительные компенсаторные возможности нервной системы, восстановительное лечение. С увеличением давности ЧМТ возможно дальнейшее уменьшение выраженности очаговых церебральных синдромов [4,8].

Несмотря на длительный (иногда больше чем 20-летний) период, который прошел с момента получения травмы, больные связывают негативное самочувствие именно с ЧМТ. Такая поздняя декомпенсация травматической болезни отличается от ранней более длительным периодом обострения и нарастанием психопатологической симптоматики [1,5]. Ангиодистонические расстройства, которые имели место в момент травмы, с течением времени станут постоянными, структурно очерченными синдромами сосудистых заболеваний. Чем больше времени проходит от момента ЧМТ, тем выше вероятность сосудистых заболеваний. Поэтому, чтобы неспецифические и вегетативные нарушения сформировались в сосудистое заболевание как самостоятельную нозологическую единицу, необходимо время [2,5]. Формирование и разнообразные клинические проявления последствий ЧМТ в отдаленных этапах заболевания в настоящее время объясняются нарушениями мозгового кровотока, которые впервые возникли уже в процессе самой травмы мозга [4,6].

Цель исследования – оценка эффективности применения электроэнцефалографического метода исследования для определения состояния биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с отдаленными последствиями боевой черепно-мозговой травмы.

Материал и методы. С учетом поставленных задач обследовано и проанализировано 108 больных мужчин, перенесших боевую черепно-мозговую травму различной степени тяжести. Это участники боевых действий в Демократической республике Афганистан, которые проходят ежегодные курсы стационарного лечения в Харьковском областном госпитале для инвалидов войны после перенесенной минно-взрывной или взрывной травмы.

Возраст больных - от 40 до 50 лет. У обследованных с боевой ЧМТ больных, по данным анамнеза,

сроки давности травмы составляют от 22 до 28 лет, т.е. пациенты получили травму в молодом возрасте. Больные старше 55 лет в исследование не включались ввиду неоднозначности суждения о характере церебральных изменений (посттравматических, сосудистых или смешанных). Лица с какими-либо соматическими заболеваниями до ЧМТ также не исследовались.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от тяжести полученной травмы: I группу составили 40 пациентов, перенесших лёгкую боевую ЧМТ (12 из них повторную), II группу - 38 с контузией средней степени тяжести (5 из них повторную) и III группу - 30 пациентов, перенесших тяжёлую боевую ЧМТ.

Больные с последствиями боевой черепно-мозговой травмы были обследованы путем клинического наблюдения и неврологического исследования с применением данных дополнительных методов обследования. Детально изучались данные анамнеза, динамика клинической картины заболевания на протяжении ряда лет, изменения социального статуса пострадавшего в ходе осуществления реабилитационных мероприятий и ежегодных курсов стационарного лечения.

С целью уточнения диагноза и локализации процесса применялись дополнительные методы исследования: рентгенография костей черепа (у пациентов с осколочными ранениями в анамнезе), электроэнцефалография, эхоэнцефалоскопия, ультразвуковая доплерография магистральных сосудов, нейровизуализационные методы (КТ или МРТ) по показаниям.

Результаты и их обсуждение. Умеренные или легкие изменения ЭЭГ диффузного характера с преобладанием смешанной активности средней амплитуды зафиксированы у 28 пациентов I группы.

ЭЭГ - в фоне регистрируется немодулированная, несимметричная, заостренная, эпизодически в виде вспышек альфа-активность; спайки, быстрые асинхронные колебания, диффузные медленные, острые

волны. При открывании глаз наступает активация альфа-активности по всем отделам мозга, медленной активности не отмечается; при закрывании глаз - восстановление альфа-активности происходит на 1-2 сек. При проведении фотостимуляции, четкого усвоения навязанного ритма световых мельканий не происходит, но отмечается активация, а затем восстановление альфа-активности. Фотостимуляция не вызывает подавления основного ритма. 3-минутная гипервентиляция не приводит к синхронизации альфа-активности, существенного изменения фонового паттерна не происходит; значимой амплитудной частотной межполушарной асимметрии во всем спектральном диапазоне на всех этапах обследования, пароксизмальной эпиактивности, локальной патологии не выявлено. Вывод: дисфункция диэнцефально-стволовых структур мозга. Данные изменения выявлены у 12 пациентов I группы, 28 - II группы и 14 - III группы.

ЭЭГ - грубая дезорганизация, дизритмия паттерна, спонтанно и в условиях 3-минутной гипервентиляции регистрируется фокус патологической полиморфной медленной дельта-, тета - активности в одной из частиц или нескольких долях головного мозга. Вывод: очаговые изменения биоэлектrogenеза. Данные изменения выявлены у 10 лиц II группы и 16 - III группы.

ЭЭГ - дезорганизация, дизритмия паттерна, спонтанно и в условиях 3-минутной гипервентиляции возникают вспышки билатерально-синхронных пик-медленно-волновых комплексов, высокоамплитудных заостренных альфа-волн, обнаружена пароксизмальная активность. Данные изменения выявлены у 32 пациентов II группы и 12 - III группы.

ЭЭГ - спонтанная эпилептическая активность в форме разрядов билатерально-синхронных пик-медленно-волновых комплексов фиксировалась у 18 пациентов III группы.

Результаты электроэнцефалографического исследования в различных группах больных представлены в таблице.

Таблица. Данные электроэнцефалографии у больных с отдаленными последствиями боевой черепно-мозговой травмы

Группы	Легкие и умеренные изменения ЭЭГ		Дисфункция диэнцефально-стволовых структур		Очаговая активность		Пароксизмальная активность		Эпиактивность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (n=40)	28	70	12	30	—	—	-	-	-	-
II (n=38)	—	—	28	73,7	10	26,3	32	84,2	-	-
III (n=30)	—	—	14	46,7	16	53,3	12	40	18	60

По данным таблицы, у абсолютного большинства обследованных I (70%) группы наблюдались легкие или

умеренные изменения электроэнцефалографического исследования. При этом на электроэнцефалограмме

доминировал модулированный «веретенообразный» альфа-ритм, особенно в средне-задних отделах мозга. Амплитуда его в среднем находилась в пределах 50-60 мкВ, а частота - 9-10 колебаний в секунду. В передних отделах регистрировался бета-ритм с амплитудой 15-20 мкВ и частотой 14-24 колебаний в секунду. Зональные различия были сохранены. Лишь у 12 (30%) больных этой группы имела место дисфункция диэнцефально-стволовых структур.

Во второй группе больных нормальные показатели ЭЭГ исследований отсутствовали. Дисфункция диэнцефально-стволовых структур головного мозга отмечалась у 28 (73,7%) обследованных. Незначительно выраженная очаговая симптоматика была зарегистрирована у 10 (26,3%) пациентов. Пароксизмальная активность выявлена у 32 (84,2%) обследованных лиц.

III группа также характеризовалась отсутствием нормальных показателей ЭЭГ. Дисфункция диэнцефально-стволовых структур зафиксирована у 14 (46,7%) пациентов, очаговая активность - у 16 (53,3%); пароксизмальная активность - у 12 (40%) пациентов. Особенностью данной группы является наличие эпиктивности у 18 (60%) пациентов. Значительную информацию для выявления реакций мозговых структур на недостаточность гемодинамики при формировании дисциркуляторной энцефалопатии дает применение функциональных проб. Так, во второй и третьей группах выявлены следующие изменения:

- Реакция на гипервентиляцию отсутствовала.
- Усиление синхронизации с повышением амплитуды биопотенциалов, появлением заостренных волн альфа-диапазона.
- Усиление дезорганизации альфа-ритма, появление острых и медленных волн.
- Появление высокоамплитудного альфа-ритма, что свидетельствовало об угнетении биопотенциалов мозга, очевидно, вследствие недостаточности гемодинамики и гипоксии мозга. Таким образом, расстройства электрогенеза отражают дисрегуляторную перестройку мозга и его реакцию на недостаточность кровоснабжения, которые были обнаружены у пациентов, перенесших боевую ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить:

- исследование биоэлектрической активности головного мозга выявило, что период отдаленных последствий боевой травмы характеризуется изменениями частоты и амплитуды альфа-ритма, которые свидетельствуют о дисфункции неспецифических структур головного мозга в результате легкой боевой ЧМТ и приближаются к показателям у пациентов, которые перенесли боевую черепно-мозговую травму средней тяжести и тяжелую;

- чем тяжелее была полученная боевая ЧМТ, тем более выражены изменения биоэлектрической активности головного мозга у пациентов второй и третьей групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М.: 1998;752.
2. Волошин П.В., Шогам И.И. Неврологические аспекты периодизации черепно-мозговой травмы. *Вопр. нейрохирургии.* 1990; 6: 25-27.
3. Ефимов И.М. Симптоматические формы локально обусловленной эпилепсии (вопросы диагностики и военно-врачебной экспертизы). Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб.: 2004; 23.
4. Лексин Е. Н. Неврологические синдромы отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы. Саранск: 1978; 38.
5. Мякотных В. С. Особенности клиники, диагностики и лечения неврологической патологии у ветеранов Афганистана. Медицинская реабилитация ветеранов войн. Екатеринбург: УИФ «Наука»; 1994; 18-20.
6. Мякотных В. С. Патология нервной системы у ветеранов Афганистана. Екатеринбург: УИФ «Наука»; 1994; 262.
7. Мякотных В.С., Таланкина Н.Э., Боровкова Т.А. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы. *Журн. неврологии и психиатрии.* 2002; 102(4): 61-65.
8. Садыков Е.А. Посттравматическая эпилепсия (клиника, диагностика, медико-социальная экспертиза). Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб.: 1999;23.
9. Шогам И.И., Тайцлин В.И., Перцев Г.Д. Место и значение синдрома вегетативной дистонии в клинко-патофизиологической структуре отдаленных последствий легких закрытых черепно-мозговых травм. *Журн. невропатологии и психиатрии.* 1992;- 92(5): 19-21.

SUMMARY

BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH DISTANT CONSEQUENCES OF COMBAT BRAIN INJURY

¹Yavorskaya V., ¹Chernenko I., ²Fedchenko Yu., ³Pasyura I.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ²The Kharkov hospital for invalids of war; ³Central clinical hospital of Ukrzaliznytsya", Ukraine

Cranio-cerebral trauma is considered as one of the leading causes of mortality, long-term temporary incapacity for work and disability. The aim of the article is to study distant consequences of the so-called "combat cranio-cerebral injury". 108 male patients - participants of the military actions in Afghanistan were examined. The patients

were divided into groups depending on the severity of the injury. The reasons of the development of violations of bioelectric activity of the brain in soldiers who have had a history of traumatic brain injury were analyzed. Patients underwent the EEG and the analysis of the results was carried out. The examination of bioelectric activity of the brain showed that the battle injury is characterized by changes in the frequency and amplitude of the alpha-rhythm, which proves that the dysfunction of non-specific structures of the brain is the consequences of cranio-cerebral injury.

Keywords: combat cranio-cerebral injury, dysfunction of non-specific structures.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ОТДАЛЕННЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ БОЕВОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

¹Яворская В.А., ¹Черненко И.И., ²Федченко Ю.Г., ³Пасюра И.Н.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования; ²Харьковский областной госпиталь для инвалидов войны; ³ГЛПУ «Центральная клиническая больница Укрзалізниця», Украина

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) по сей день считается актуальной проблемой, так как является одной из ведущих причин смертности, длительной временной нетрудоспособности и инвалидности населения. Большое значение уделяют так называемым “боевым черепно-мозговым травмам”.

Обследовано 108 больных мужского пола, участников боевых действий в Афганистане. Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени тяжести полученной травмы.

Рассмотрены причины развития нарушений биоэлектрической активности головного мозга у лиц по данным анамнеза перенесших боевую ЧМТ. Пациентам выполнено электроэнцефалографическое исследование с проведенным дальнейшим анализом результатов. Исследования биоэлектрической активности головного мозга показало, что период отдаленных последствий

боевой травмы характеризуется изменениями частоты и амплитуды альфа-ритма, которые свидетельствуют о дисфункции неспецифических структур головного мозга в результате легкой боевой ЧМТ и приближаются к показателям у пациентов, которые перенесли боевую черепно-мозговую травму средней тяжести и тяжелой.

რეზიუმე

ქალა-ტვინის საბრძოლო ტრავმის შორეული შედეგების მქონე პაციენტების თავის ტვინის ბიოელექტრული აქტივობის მაჩვენებლები

ვ. იავორსკაია, ი. ჩერნენკო, ი. ფედჩენკო, ი. პასიურა

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების; სამედიცინო აკადემია; ხარკოვის რეგიონული საავადმყოფო ომის ინვალიდებისათვის; გლპუ “ცენტრალური რესპუბლიკური საავადმყოფო უკრზალიზნიცი”, უკრაინა

სადღეისოდ ქალა-ტვინის ტრავმა აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს, განიხილება რა მოსახლეობის სიკვდილიანობის, ხანგრძლივი დროებითი შრომისუუნარობის და ინვალიდობის ერთ-ერთ ძირითად მიზეზად. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ე.წ. საბრძოლო ქალა-ტვინის ტრავმებს.

გამოკვლეულია ავღანეთში სამარ მოქმედებაში მონაწილე 108 ავადმყოფი (მამაკაცები); მიღებული ტრავმის ხარისხის შესაბამისად, პაციენტები რამდენიმე ჯგუფად დაიყო.

განხილულია იმ პირთა თავის ტვინის ელექტრული აქტივობის დარღვევები, რომელთაც ანამნეზში ქალა-ტვინის ტრავმა აღენიშნებოდა. პაციენტებს ჩატარდა ელექტროენცეფალოგრაფიული გამოკვლევა შედეგების შემდგომი ანალიზით. გამოვლინდა, რომ საბრძოლო ტრავმის შორეული შედეგების პერიოდი ხასიათდება ალფა-რიტმის სისწირის და ამპლიტუდის შეცვლით, რაც მიუთითებს თავის ტვინის არასპეციფიკური სტრუქტურების დისფუნქციაზე ქალა-ტვინის მსუბუქი საბრძოლო ტრავმის შედეგად და უახლოვდება იმ პაციენტთა მაჩვენებლებს, რომელთაც საშუალო და მძიმე ხარისხის ქალა-ტვინის საბრძოლო ტრავმა აქვთ გადატანილი.

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСНОВНОГО ВЕЩЕСТВА ПУЛЬПЫ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПУЛЬПИТЕ

¹Даварашвили Х.Т., ²Дгебуадзе М.А., ²Меликадзе Е.Б., ¹Жвितिшвили Т.О., ²Джандиери К.Н.

¹Стоматологическая поликлиника N1, Кутаиси; ²Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахидшвили, Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Тбилиси, Грузия

Разработка новейших методов лечения и их эффективное внедрение в практику эндодонтии - одна из актуальных проблем современной стоматологии [1,5,6,8,9], что, со своей стороны, требует поиска детальной информации о структурах твердых и мягких тканей зуба – возрастает интерес к структуре пульпы, ее ответной реакции на повреждение. Обмен веществ в пульпе зуба осуществляется посредством диффузии в экстрацеллюлярный матрикс, который служит своего рода промежуточной средой при транспортировке питательных веществ и метаболитов из кровеносных сосудов в клетки [3,10,12].

В современной литературе значительное место занимает изучение клеточных элементов пульпы в норме и при патологии, между тем, особенности структуры волокнистых структур и аморфного вещества еще не полностью идентифицированы, а это необходимо для полного представления о возможностях репаративной реакции пульпы в процессе воспаления и организации [7,11].

Особое место занимают коллагеновые структуры, среди которых различают I и III тип волокон и тонкие фибриллы, последние представляют собой связывающую структуру между клеточными компонентами (макрофаги, эозинофилы, лимфоциты) и основным матриксом [3].

В отношении пульпы зуба исследования тонкой структуры экстрацеллюлярного матрикса и клеточных элементов, кроме фибробластов, проведены в единичных работах и носят, в основном, описательный характер.

Цель данного исследования: 1) описание и обсуждение аморфного вещества, волокон и клеточных элементов, находящихся в межклеточной субстанции пульпы зуба; 2) оценка взаимодействия различных фибриллярных элементов; 3) оценка ультраструктуры макрофагов и других клеток, связанных с основным веществом в норме и условиях патологии, на основании данных полученных электронномикроскопическим методом исследования.

Материал и методы. Использовались тканевые биоптаты пульпы зуба от 10 пациентов с острым и 10 - хроническим пульпитом; 10 контрольных случаев (ортодонтические операции) служили группой сравнения. Все образцы биоптатов получены от пациентов

на основе информированного согласия. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, готовили парафиновые блоки, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для общеморфологического исследования. Кусочки пульпы размером 1 мм³ последовательно фиксировали в 2% растворе глутаральдегида и растворе 1% OsO₄ на фосфатном буфере (pH=7,35). Ультратонкие срезы получали на микротоме Reichert Ultracut (Германия), контрастировали в 1% спиртовом растворе уранилацетата и цитрате свинца. Материал изучали и фотографировали в электронном микроскопе Tesla BS 500 (Чехия).

Результаты и их обсуждение. Межклеточные волокна нормальной дентальной пульпы могут быть разделены на 2 группы (категории): коллаген и тонкие фибриллы 10,0-12,0 нм. Идентификация коллагеновых волокон происходила по характерной поперечной исчерченности. Волокна имели, преимущественно, синусоидообразный ход (рис. 1). Чаще всего они представлены как малые пучки, которые созданы ≈ 12 фибриллами. Такие пучки обнаруживались и в других видах соединительной ткани; в пульпе они расположены вблизи клеточной плазмолеммы или непосредственно на ее поверхности - гликокаликсе, большое количество расположено вокруг сосудов и нервных окончаний, что также отмечают другие исследователи [7].

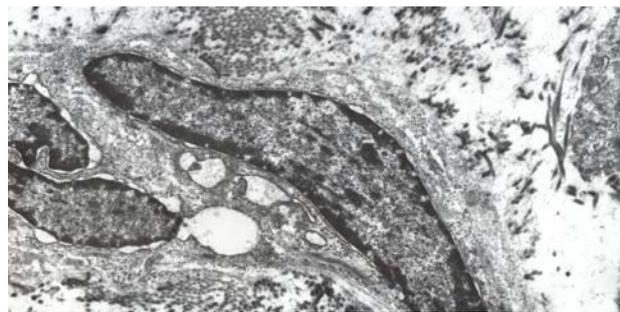


Рис. 1. Острый пульпит. Демонстрируется фибробласт с веретенообразным ядром. Электронограмма. X16000

В отличие от коллагеновых волокон с переменным диаметром, тонкие экстрацеллюлярные фибриллы отличаются стабильным диаметром и более мономорфной структурой. При поперечном сечении они выглядят как сложные структуры, состоящие из 3 или 4 субединиц. При изучении образцов пульпы создается впечатление, что они представляют собой продолже-

ние фибрилл коллагена. Часто эти структуры создают агрегированные пучки на поверхности фибробластов. В большинстве фиксированных в глутаральдегиде образцов ткани, основное вещество представлено в виде нежной нитевидной субстанции, которая местами создает более плотные агрегаты. Эти агрегаты тесно связаны с экстрацеллюлярными фибриллами (рис. 1). Следует подчеркнуть преобладание коллагеновых волокон над количеством основного вещества, которое представляется редуцированным. Эластические волокна идентифицируются в небольшом количестве.

Необходимо отметить, что обнаружение и визуализация основного вещества в образцах, фиксированных только в четырехокиси осмия, затруднено.

Между волокнистыми элементами встречаются клетки: макрофаги, малые лимфоциты и эозинофилы. Наиболее распространенным элементом являются макрофаги.

Макрофаги в нормальных условиях («интактная форма») имеют округлую гладкую поверхность, однако встречаются также единичные клетки с инвагинациями плазматической мембраны. В цитоплазме выявляются округлой или овальной формы митохондрии, короткие плоские профили зернистой эндоплазматической сети, агрегаты свободных рибосом и элементы комплекса Гольджи. Периферическая часть цитоплазмы характеризуется умеренной электронной плотностью.

В норме эозинофилы и лимфоциты встречаются реже, чем макрофаги. Чаще всего они выявляются в образцах, взятых из верхней 2/3 пульпы. Идентификация эозинофилов основана на характерной зернистости и типичной сегментоядерной форме ядра. Большинство лимфоцитов принадлежат к группе малых лимфоцитов, рельеф их плазмолеммы уплощен, цитоплазма содержит малочисленные митохондрии, шарообразные и мелкозернистые структуры, здесь же встречаются светлые вакуоли, такая картина характерна для ультраструктуры Т-лимфоцитов [5].

Вокруг артериол в пограничной с перицитами ткани встречаются фибробласты с характерным веретенообразным, иногда округлым ядром (рис. 1).

Со стороны капилляров отмечается неравномерность просвета, в некоторых из них стаз форменных элементов крови, эндотелиоциты крупные, имеют плотную цитоплазму, реже выпячиваются в просвет капилляра и сужают его.

При остром пульпите, верифицированном гистологически (рис. 2), по данным электронномикроскопических исследований имеют место следующие изменения: преобладает резкий отек, кровенаполнение, со стазом эритроцитов, просветы сосудов

деформированы, эндотелиоциты набухшие, встречаются также необычной формы эндотелиальные клетки. Волокнистый компонент основного вещества, а именно, коллагеновых волокон, изменен, их электронная плотность уменьшена, имеет место фрагментация тонких фибрилл; в толстых пучках их структуризация слабее выражена, а поперечная исчерченность менее заметна.

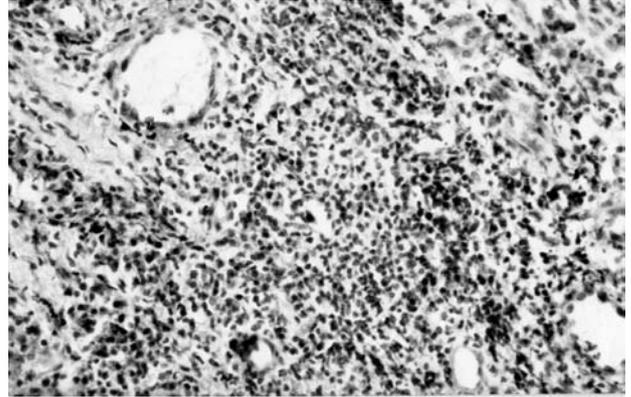


Рис. 2. Острый пульпит. Воспалительный клеточный инфильтрат. Окр. гемотоксилином и эозином. X160

Между экстра- и интрацеллюлярными фибриллами электронномикроскопическое различие менее заметно, волокнистые структуры обоих видов имеют низкую осмиофильность, индивидуальная структуризация коллагеновых фибрилл из-за отека стерта. При остром пульпите структура основного вещества изменена в сторону уменьшения его электронной плотности, отека и диссоциации. В агрегированном веществе вокруг тонких нитей выявляются более плотные включения, которые контактируют с коллагеновыми фибриллами. В отдельных клетках, в основном, на поверхности макрофагов, встречаются аморфные структуры, плотность которых, по сравнению с нормой, увеличена, по всей видимости, ввиду плазморрагии. Клетки диссоциированы, коллагеновые фибриллы и пучки, находящиеся между ними, отделены друг от друга, создается впечатление, что цементирующая функция основного матрикса утрачена (рис. 3).



Рис. 3. Острый пульпит. Плотные депозиты в аморфном веществе и на поверхности мембраны макрофага. Электронограмма. X 10 000

Макрофаги и иммунокомпетентные клетки - лимфоциты и плазмочиты расположены в пространстве между волокнами, но большинство из них как бы “погружено” в экстрацеллюлярный матрикс. Периваскулярные экстравазаты, а также зерна гемосидерина выявляются в большинстве полей зрения, их присутствие указывает на периодическое повторение экстравазации в основном веществе пульпы и экстраваскулярный распад эритроцитов. При остром пульпите привлекает внимание также значительное скопление тучных клеток вокруг капилляров, т.е. их периваскулярная концентрация (рис. 4). Сегментоядерные лейкоциты встречаются редко.



Рис. 4. Острый пульпит. Тучная клетка в контакте со скоплением коллагеновых фибрилл. Электронограмма. X10000

При остром пульпите значительные изменения наблюдаются в макрофагах, в частности, возрастает частота выявления макрофагов, что указывает на вероятное увеличение их числа за счет рекрутизации, большинство клеток приобретает ультраструктуру, свойственную активным формам.

По частоте выявления после макрофагов стоят эозинофилы, их специфические зерна различны; в некоторых видны дегрануляция матрикса с полным распадом кристаллоидной структуры.

Выявляются значительные изменения в тучных клетках в виде дегрануляции и лизиса плазматической мембраны, вблизи плазмолеммы тучных клеток видна агрегация коллагеновых фибрилл.

Результаты электронно-микроскопического исследования показали, что при хроническом пульпите в образцах изученного материала происходит реорганизация, ремоделинг и структурные сдвиги, присущие фибропластическим процессам. В первую очередь, следует отметить, что хронический воспалительный инфильтрат содержит лимфоциты, макрофаги и фибробластоподобные клетки. Плотность инфильтратов и в целом, матрикса, особенно возрастает вблизи слоя одонтобластов. В отличие от нормальной пульпы, многочисленные тучные клетки наблюдаются вокруг капилляров

и артериол. Стенки артериол сильно уплотнены, гиперосмиофильны. Коллагеновые волокна вплотную прилегают к базальной мембране эндотелия (рис. 5).

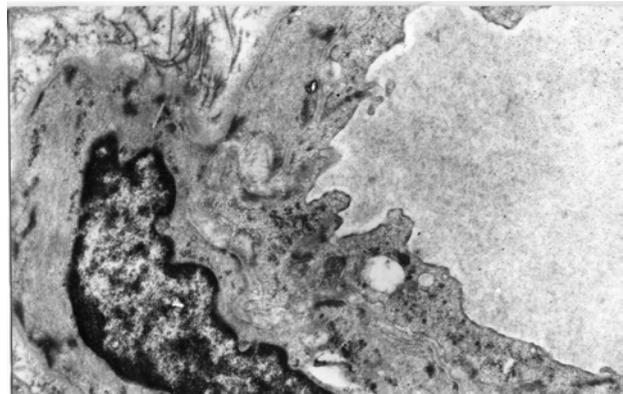


Рис. 5. Хронический пульпит. Уплотнение эндотелиоцитов и коллагенизация базальной мембраны в артериоле. Электронограмма. X16000

Вблизи зон интенсивной воспалительной инфильтрации выделяются несколько структурных особенностей. Обращает внимание феномен неоваскуляризации. Исходя из научной задачи данного исследования, следует отметить новообразование сосудов чаще происходит вокруг нервных волокон, что дает основание предположить моделирующий ангиогенез. Новообразованные сосуды представлены капиллярами с плотными эндотелиоцитами (рис. 5), а также с посткапиллярными венулами с утолщенной стенкой, подобные сосуды сконцентрированы вокруг зон воспалительного инфильтрата. Увеличение плотности основной аморфной субстанции происходит за счет появления в ней осмиофильных включений и плотных волокнистых структур. В клеточной популяции вместе с макрофагами часто выявляются тучные и плазматические клетки, лимфоциты, а в коллагеновых волокнах происходит увеличение числа плотных, зрелых фибрилл с периодичной структурой на поперечном срезе.

В то же время происходит снижение экссудации, отека и экстравазации, т.е. процессов, которые наиболее характерны для острого пульпита. Основная аморфная субстанция становится более компактной, плотной и бесструктурной, чем при остром пульпите. В частности, представлена картина коллагенизации стенки капилляров и сосудов более крупного калибра; в толще базальной мембраны содержатся грубоволокнистые пучки коллагена I типа, которые изменяют анатомическую особенность мембраны и ее диффузионные свойства. Обращает внимание отсутствие эластических волокон.

На усиление рекрутизации лейкоцитов указывает увеличение числа эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов в просвете капилляров и периваскулярном пространстве. Усиление активности лимфоцитов и иммунореактивных процессов подтверждается по-

явлением большого числа плазматических клеток, в них в большом количестве обнаруживаются цистерны зернистой эндоплазматической сети, а также плотные включения в виде белковых депозитов.

Таким образом, результаты электронномикроскопического исследования показывают, что в пульпе представлены все три структурных компонента соединительной ткани с хорошо выраженными волокнами и пучками коллагена I типа, из отдельных клеток, кроме традиционных фибробластов, преобладают макрофаги и эозинофилы.

Ответная реакция основного вещества пульпы на острый воспалительный процесс выражается отеком, диссоциацией клеточных и волокнистых структур, что указывает на деструкцию и потерю его связывающей, цементирующей роли. В клеточном компоненте преобладают активные макрофаги и эозинофилы; появляются тучные клетки с интенсивной внутриклеточной дегрануляцией, что при остром пульпите опосредовано развитием гиперсенситизации, а плазморрагия, периваскулярные экстравазаты, а также феномен дегрануляции тучных клеток свидетельствуют о наличии структурного проявления сенсibiliзирующего компонента.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что при хроническом воспалении пульпы имеют место следующие структурные изменения, нехарактерные для острого процесса: 1. Ангиогенез, в основном, за счет пролиферации капилляров вокруг нервных окончаний. Следует отметить, что процесс неангиогенеза в пульпе человека нуждается в дальнейшем обсуждении. 2. Появление большого количества тучных клеток и их интенсивная дегрануляция. 3. Активизация фибропластических процессов с уплотнением основного вещества и увеличением грубоволокнистых депозитов с интенсификацией процессов деструкции типичных анатомических структур, что создает предпосылки для формирования ложных дентиклей при хроническом пульпите.

Выводы:

1. Острый пульпит проявляется отеком и дезорганизацией основного аморфного вещества, диссоциацией клеточных и волокнистых структур, что свидетельствует о потере связывающей, цементирующей роли экстрацеллюлярного матрикса и деструктивной направленности процесса.
2. При остром воспалении в клеточном компоненте основного вещества пульпы, в отличие от нормы, преобладают эозинофилы и тучные клетки в стадии функционального перенапряжения и дегрануляции, что указывает на развитие реакции гиперсенситизации.
3. Хронический пульпит морфологически проявляется в феномене неангиогенеза, преимущественно, вокруг капилляров, интенсивной рекрутизации плазмочитов и лимфоцитов, деструкции и разрушении типичной анатомической структуры пульпы.

ЛИТЕРАТУРА

1. მამალაძე მ., გოგილაშვილი ქ. პრაქტიკული ენდოდონტიის საფუძვლები. თბილისი: 2000; 194.
2. Хьюльсман М., Шефер Э. Проблемы эндодонтии. Профилактика, выявление и устранение. 2009; 586.
3. Abella F., Patel S., Duran-Sindreu F. et al. Evaluating the periapical status of teeth with irreversible pulpitis by using Cone-beam computed tomography scanning and periapical radiographs. J. Endodontics 2012; 38(12.): 1588-1591.
4. Carlile M.J., Sturrock M.G., Chisholm D.M., Ogden G.R., Schor A.M. The presence of pericytes and transitional cells in the vasculature of the human dental pulp: an ultrastructural study. Histochem J. 2000; 32 (4): 239-245.
5. Goldstein P. Cytolytic T-cell melodrama. Nature 1987; 327: 12-17.
6. Guven G., Altun C., Gunhan O., Guurbuz T., Basak F., Akbulut E., Cehreli Z.C. Co-expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in inflamed human pulp: an immunohistochemical study. J. Endod. 2007; 18-20.
7. Nica LMD, Raica M. Normal and inflammatory human dental Pulp: A morphohistochemical approach. TMJ 2004; 54: 1.
8. Overd-Peleg E., Lin S. Periodontal-endodontal interactions. Abstract Related Articles. Refuat Hapeh Vehashinaim. 2005; 22: 43-51.
9. Porter K.R. Cell fine structure and biosynthesis of intercellular macromolecules. In: Connective Tissue: Intercellular Macromolecules. Proc. Symp. Spons. By N.Y. Heart Assoc., Little, Brown and Co., Boston: 1964; 167-196.
10. Rodd HD., Boissonade FM. Vascular status in human primary and permanent teeth in health and disease. Eur. J. Oral Scie. 2005; 113 (2): 128-134.
11. Rhodus N.L. Oral Healthy and systemic health. Min. Med. 2005; 88: 30-34.
12. Trubiani O., Tripodi D., Delle Fratte T., Caputi S., Di Primio R. Human dental pulp vasculogenesis evaluated by CD 34 antigen expression and morphological arrangement. J. Dent Res. 2003; 82(9): 742-747.

SUMMARY

STRUCTURAL FEATURES OF THE PULP GROUND SUBSTANCE AND ITS SIGNIFICANCE FOR ACUTE AND CHRONIC PULPITIS

¹Davarashvili Kh., ²Dgebuadze M., ²Melikadze E.,
¹Zhvitiashvili T., ²Jandieri K.

¹Dental Clinic N 1, Kutaisi, ²Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, A.N. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

The goal of the research study is an analysis of amorphous material, fibers and cellular elements of the dental pulp and evaluation of their interactions with a variety of fibrous structures in the norm and inflammation.

To solve this problem used dental pulp tissue biopsies (10 cases) of patients with acute and chronic pulpitis and 10 control specimens (orthodontic operations). The material was studied by histological and electron microscopic methods of research.

It was determined that in acute pulpitis develop changes promoting dissociation of fibrous and cellular structures of pulp components, and thus, loss the cementing binding role of the ground substance. Acute pulpitis characterized by the recruitment of mast cells.

The reorganization and remodeling of ground substance associated with neoangiogenesis, especially capillaries, and the replacement of collagen fibers by the fibrous structures are major points in chronic pulpitis.

Keywords: dental pulp, morphology, inflammation.

РЕЗЮМЕ

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСНОВНОГО ВЕЩЕСТВА ПУЛЬПЫ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПУЛЬПИТЕ

¹Даварашвили Х.Т., ²Дгебуაძე М.А., ²Меликадзе Е.Б.,
¹Жвითიაშვილი Т.О., ²Джандиери К.Н.

¹Стоматологическая поликлиника N1, Кутаиси; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А. Н. Натившвили, Тбилиси, Грузия

Цель исследования - изучение аморфного вещества, волокон и клеточных элементов межклеточной субстанции пульпы зуба и оценка их взаимодействия с различными фибриллярными структурами в норме и при воспалении.

Для решения поставленной задачи исследовались тканевые биоптаты пульпы зуба (по 10 случаев) пациентов с острым и хроническим пульпитом, а также 10 контрольных образцов (ортодонтические операции). Материал изучали гистологическим и электронно-микроскопическим методами исследования.

Установлено, что при остром пульпите развиваются изменения, способствующие диссоциации волокнистых и клеточных структур компонентов пульпы и потере цементирующей связывающей роли основного вещества. Острый пульпит характеризуется рекрутизацией тучных клеток.

При хроническом пульпите происходят реорганизация и ремоделинг основного вещества, связанные с неоваскуляризацией, преимущественно, капилляров, и замещением коллагеновых фибрилл грубоволокнистыми структурами.

რეზიუმე

პულპის ძირითადი ნივთიერების სტრუქტურული თავისებურებები და მისი მნიშვნელობა მწვავე და ქრონიკული პულპიტის დროს

¹ხ. დავარაშვილი, ²მ. დგებუაძე, ²ე. მელიქაძე,
¹ტ. ჯვითიაშვილი, ²ქ. ჯანდიერი

¹სტომატოლოგიური პოლიკლინიკა, ქუთაისი;
²ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

შრომის მიზანს წარმოადგენდა კბილის პულპის უჯრედშორისი სუბსტანციის ამორფული ნივთიერების, ბოჭკოების და უჯრედული ელემენტების შესწავლა და სხვადასხვა ფიბრილურ სტრუქტურასთან მათი ურთიერთობის შეფასება ნორმასა და ანთების დროს.

ამოცანის შესასრულებლად გამოყენებულია მწვავე და ქრონიკული პულპიტით დაავადებული პაციენტების კბილის პულპის ქსოვილოვანი ბიოპტატები (10 შემთხვევა) და, ასევე, 10 საკონტროლო ნიმუში (ორთოდონტული ოპერაციები). მასალა შესწავლილია ჰისტოლოგიური და ელექტრონულ-მიკროსკოპიული მეთოდებით.

დადგენილია, რომ მწვავე პულპიტის დროს ვითარდება ცვლილებები, რომლებიც იწვევენ პულპის ბოჭკოვანი და უჯრედული სტრუქტურების კომპონენტების დისოციაციას და ძირითადი ნივთიერების მაცემენტირებელი დამაკავშირებელი როლის დაკარგვას. მწვავე პულპიტი ხასიათდება ფოციური უჯრედების რეკრუტიზაციით.

ქრონიკული პულპიტის დროს ადგილი აქვს ძირითადი ნივთიერების რეორგანიზაციას და რემოდელირებს, რაც უკავშირდება ნეოანგიოგენეზს, განსაკუთრებით - კაპილარების და კოლაგენური ფიბრილების ჩანაცვლებას უხეშბოჭკოვანი სტრუქტურებით.

СИНДРОМ КАРДИОРЕНАЛЬНОЙ АНЕМИИ (ОБЗОР)

Минасян А.М.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

Синдром кардиоренальной анемии (СКРА) является сочетанием анемии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП), которые составляют патологическую триаду с неблагоприятным влиянием на заболеваемость и смертность [24,27,44]. Впервые СКРА был описан Silverberg D. и соавт. как порочный круг с быстрым прогрессированием в терминальную стадию ХБП и дальнейшим развитием ХСН [44,45]. Анемия присутствует в 1/3 случаев кардиоренального синдрома (КРС) и является неблагоприятным прогностическим фактором как ХСН [36,43], так и терминальной стадии болезни почек (ТСБП) [25,28].

У 80% больных нефрологического отделения Tel Aviv Medical Centre с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и анемией отмечается также ХСН, т.е. СКРА [45-48]. Каждое из этих трех состояний повышает риск смертности или вероятность развития ТСБП на 50-100%, а наличие всех трех вместе - до 300% [14].

Silverberg D. и соавт. отмечают взаимосвязь превалирования анемии со степенью тяжести ХСН [44, 47]. При ХСН I ФК (функциональный класс) по NYHA (New York Heart Association) у 9,1 % пациентов отмечалась анемия с уровнем гемоглобина 13,7г%, в то время как при IV ФК ХСН у 79,1% больных выявилось понижение среднего уровня гемоглобина до 10,9 г%. Взаимосвязь тяжести ХСН и понижения уровня гемоглобина отмечают и другие исследователи [4,19,51].

Анемия может вызвать ХСН и ХПН путем непосредственной миокардиальной гипоксии и повышенного оксидативного стресса, которые приводят к повреждению миокардиальных клеток [16,42]. Она также вызывает ишемию тканей во всем теле с периферической вазодилатацией и понижением артериального давления, следствием чего является симпатическая активация с сужением сосудов почек [2]. Понижение кровотока в почках приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антидиуретического гормона (АДГ) с дальнейшей задержкой соли и воды. Последнее приводит к гиперволемии, дилатации желудочков и в условиях повышенной симпатической и РААС активности к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), исходом чего является некроз и апоптоз миокардиальных клеток с развитием ХСН [22,23].

Среди возможных причин анемии при ХСН следует отметить ХПН, развившуюся вследствие длительной

почечной вазоконстрикции, вызванной ХСН, а также прямой токсический эффект ангиотензина, альдостерона и норадреналина на ткань почек, что может вызвать ренальную ишемию, деструкцию почечных клеток и фиброз почек [13]. Вдобавок, поврежденный миокард секретирует TNF- α (Tumor Necrosis Factor) [18,20], что вызывает анемию путем уменьшения продукции эритропоэтина (ЭПО) в почках, а также воздействием на активность ЭПО в костном мозге и торможением высвобождения железа из ретикулоэндотелиальной системы, что затрудняет его доставку в костный мозг и использование в продукции гемоглобина [34]. Следует отметить, что препараты, применяемые при стандартной терапии ХСН, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, аспирин, сами по себе также могут вызвать анемию [31].

Анемия имеет разнообразную этиологию как у больных ХБП, так и при ХСН, но недостаток железа в обоих случаях является одним из основных факторов [15,35]. Доказательством этого является успешное лечение препаратами железа этих больных.

FAIR-HF (The Ferinject Assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure) исследование 459 больных ХСН и недостатком железа после в/в терапии препаратами железа выявило значительное улучшение симптомов сердечной недостаточности, толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни независимо от наличия или отсутствия предшествующей анемии [3]. Однако, современные Европейские протоколы лечения ХСН считают терапию анемии у больных с ХСН рутинной “недоказанной” и “необоснованной” [10,26].

Palazzuoli A. et al. [37] при лечении анемии β -эритропоэтином и препаратами железа у больных ХСН отметили улучшение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), коррекцию его ремоделирования в сравнении с больными, получающими только железо. Они же выявили при применении препаратов ЭПО у больных ХСН, ХБП, анемией и 2 типом КРС улучшение функции сердца и уменьшение размеров ЛЖ. Это согласуется с исследованиями, где анемия при ХСН ассоциируется с повышенной смертностью, заболеваемостью, частой госпитализацией, прогрессированием ГЛЖ и его дилатацией [29]. ЭПО терапия у больных ХСН улучшает ряд параметров, среди которых ФК недостаточности кровообращения, фракция выброса (ФВ), толерантность к физической нагрузке,

потребление кислорода и качество жизни [21,29,32], а у больных ХСН, находящихся на гемодиализе (ГД), лечение ЭПО приводит к редукции массы ЛЖ и улучшению ФВ [17].

Учитывая вышесказанное, роль ЭПО стимулирующих препаратов является дискуссионной. ЭПО является цитокином, продуцируемым почками и необходимым для образования эритроцитов [12]; обладает антиапоптотическим эффектом на различные типы клеток: нейроны [50], эндотелиальные клетки [8], гладкомышечные клетки [1] и кардиомиоциты [7,38]. Его уровень уменьшается при почечной недостаточности, но часто повышается при ХСН [41]. Calvillo L. et al. [7] отмечают, что ЭПО защищает кардиомиоциты от апоптоза посредством регуляции синтеза эндотелиального NO [6].

Исследование 26 больных ХСН и анемией, которые получали ЭПО, выявило значительное улучшение толерантности к физическим нагрузкам. Mancini D.M. et al. [32] объясняют это увеличением доставки кислорода вследствие повышения уровня гемоглобина. К такому же выводу пришли Silverberg DS et al., которые отметили значительное уменьшение частоты госпитализации по поводу декомпенсации ХСН при регулярном лечении ХПН препаратами ЭПО у додиализных больных по сравнению с теми, кто получает ЭПО спорадически или вообще не лечится ЭПО-стимулирующими препаратами [44,45].

Однако, ряд авторов [52,53] указывает, что повышение уровня эндогенного ЭПО у больных ХСН ассоциируется с понижением выживаемости независимо от уровня гемоглобина и является независимым фактором риска повышенной смертности. Рандомизированное исследование применения двойной дозы ЭПО дарбепоедин альфа у больных ХСН и анемией также не показало улучшения NYHA ФК, ФВ ЛЖ или Minnesota Living with Heart Failure questionnaire score [54].

Таким образом, несмотря на то, что некоторые авторы [21,40] подтверждают благоприятный эффект лечения анемии при ХБП и ХСН препаратами ЭПО, три многоцентровых исследования ставят под сомнение целесообразность их применения [11,39,49]. CREATE, TREAT, CHOIR исследования выявили высокий процент сердечно-сосудистых осложнений при коррекции анемии у больных с почечной недостаточностью [11], а у пациентов с сахарным диабетом, почечной недостаточностью и анемией повышенный риск инсульта [39] и ассоциацию целевого повышенного уровня гемоглобина при ХБП и анемии с риском смертности и частой госпитализацией в связи с ХСН и инфарктом миокарда [49].

Следовательно, учитывая эффективность лечения анемии препаратами ЭПО у больных ХБП [30], данные

обследования диализных пациентов с сердечными заболеваниями [5] и результаты недавних исследований ряда авторов [11,39,49], выявление целевого уровня гемоглобина при ХБП и установление роли ЭПО в лечении ХСН и 2 типа КРС по сей день актуально.

Besarab A. et al [5] в результате рандомизированного исследования 1233 больных ХСН и ишемической болезнью сердца, находящихся на ГД и получавших лечение Epoetin alfa, рекомендуют целевой уровень гематокрита ниже 42%. Daniel W. C. подтверждает, что низкий гематокрит более желателен для больных ХБП, не находящихся на ГД [9].

Однако, исследователи из 5 Европейских стран представили результаты обследования 4591 гемодиализного больного из 101 нефрологического отделения в течение 1998-2000 годов, где выявили ассоциацию низкого уровня гемоглобина с высокой заболеваемостью у диализных больных. Европейские протоколы рекомендуют, по крайней мере, у 85% ГД больных целевой уровень гемоглобина ≥ 11 г/дл. Более того, лечение анемии должно осуществляться и у додиализных больных, что несомненно повысит качество жизни этого контингента пациентов [30]. RED-HF исследование должно определить эффективность лечения анемии препаратом Darbepoetin alfa и его влияние на заболеваемость и смертность у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и анемией [33].

В заключение следует отметить, что терапия ЭПО с целью повышения уровня гемоглобина у больных ХСН и анемией не имеет достаточно веских оснований. Лечение больных с сочетанной сердечной и почечной дисфункцией по сей день остается сложной задачей, так как большинство исследований проводилось у больных ХСН, исключая пациентов с нарушением функции почек. Как и в случае КРС нет согласованного мнения относительно определения, значения и ведения пациентов с СКРА, что является следствием недостатка многоцентровых рандомизированных исследований, предлагающих протоколы лечения данного контингента больных [41].

ЛИТЕРАТУРА

1. Akimoto T, Kusano E, Inaba T, Iimura O, Takahashi H, Ikeda H, et al. Erythropoietin regulates vascular smooth muscle cell apoptosis by a phosphatidylinositol 3 kinase-dependent pathway. *Kidney Int* 2000;58:269-82.
2. Anand IS, Chandrashekhara Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Br Heart J* 1993; 70: 357-362.
3. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New*

- England Journal of Medicine. 2009;361(25):2436–2448.
4. Anker SD, Sharma R, Fracis D, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Anemia and survival in 3044 patients with chronic heart failure (CHF) in the ELITE II Study. *Circulation* 2002; 106 [Suppl]: 2335.
 5. Besarab A, Goodkin DA, Nissenson AR; Normal Hematocrit Cardiac Trial Authors. The Normal Hematocrit Study-follow-up. *N Engl J Med*. 2008;358(4):433-434.
 6. Burger D, Lei M, Geoghegan-Morphet N, et al. Erythropoietin protects cardiomyocytes from apoptosis via up-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Cardiovascular Research*. 2006;72(1):51–59.
 7. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(8):4802–4806.
 8. Carlini RG, Alonzo EJ, Dominguez J, Blanca I, Weisinger JR, Rothstein M, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on endothelial cell apoptosis. *Kidney Int* 1999;55:546–53.
 9. Daniel W Coyne. The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial. *Kidney International* advance online publication 21 March 2012.
 10. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal*. 2008;29(19):2388–2442.
 11. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anaemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:2071–2084.
 12. Fandrey J. Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: 977–88.
 13. Fine L, Dandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl 75): 22-26.
 14. Gilbertson D, Li S, Murray AM, Herzog CA, Collins AJ. Competing risks of death vs ESRD in Medicare beneficiaries age 65þ with chronic kidney disease CHF and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 848.
 15. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R, et al. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *Journal of Nephrology* 2006;19(2):161–167.
 16. Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anemia. *Clin Nephrol* 2000; 53 (Suppl 1): 18-22.
 17. Hampl H, Hennig L, Rosenberger C, et al. Effects of optimised heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2005;25:211–220.
 18. Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzon A, Voeltich MT, Farmer JA, Rorre-Amione G. Tumor necrosis factor-alpha: a mediator of disease progression in the failing human heart. *Chest* 1999; 115: 1170–1174.
 19. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780–1786.
 20. Iversen PO, Woldbaek PR, Tonnessen T, Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 166-172.
 21. Jin B, Luo X, Lin H, et al. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 249-253.
 22. Johnson DB, Dell'Italia LJ. Cardiac hypertrophy and failure in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 186-191.
 23. Katz AM. The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart. *Ann Intern Med* 1994; 121: 363-371.
 24. Kazory A., Ross E.A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(8): 639–647.
 25. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003;63:1499–1507.
 26. Kleijn L, de Boer RA, Voors AA. Should erythropoietin treatment in chronic heart failure be haemoglobin targeted. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(3):215-6.
 27. Koniari K., Nikolaou M., Paraskevaidis I., et al. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. *International Journal of Nephrology* 2011; 10.
 28. Levin A. The relationship of hemoglobin level and survival: direct or indirect effects. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 5): 8-13.
 29. Lindenfeld JA. Prevalence of anemia and the effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2005;149:391-401.
 30. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):121-132.
 31. Macdougall IC. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1836-1841.
 32. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(2):294–299.
 33. McMurray J. J., Anand I. S., Diaz R., et al. RED-HF Committees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alpha in Heart Failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *European Journal of Heart Failure* 2009; 11(8): 795–801.

34. Means RT. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol* 1999; 70: 7–12.

35. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48(12):2485–2489.

36. O’Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure - results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2006; 113(7): 986–994.

37. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007; 154: 645-9.

38. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, Riel RU, Pascal LS, Walton GB, et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003;112:999–1007.

39. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019-2032.

40. Ritz E, Laville M, Bilous RW, et al.; Anemia Correction in Diabetes Study Investigators Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(2):194-207.

41. Shah B.N., Greaves K. The Cardiorenal Syndrome: A Review *Int J Nephrol.* 2011: 920-195.

42. Siems WG, Sommerburg O, Grune T. Erythrocyte free radical and energy formation. *Clin Nephrol* 2000; 53 (Suppl 1): 9-17.

43. Silva RP, Barbosa PHU, Kimura OS, et al. Prevalance of anemia and its association with cardio-renal syndrome. *International Journal of Cardiology* 2007; 120(2): 232–236.

44. Silverberg D, Wexler D., Blum M., Wollman Y., Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18(8): 7-2.

45. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin Nephrol* 2002; 58 (Suppl 1): 37-45.

46. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 141-146.

47. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-1744.

48. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al. The effect of

correction of mild anemia in severe resistant heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-1780.

49. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine.* 2006; 355(20): 2085-2098.

50. Siren AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P. et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4044-9.

51. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002; 86: 115-121.

52. van der Meer P, Lok DJ, Januzzi JL, et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *European Heart Journal* 2008;29(12):1510-1515.

53. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(1): 63-67.

54. van Veldhuisen DJ., Dickstein K., Cohen-Solal A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *European Heart Journal* 2007; 28(18): 2208-2216.

SUMMARY

CARDIORENAL ANEMIA SYNDROME (REVIEW)

Minasyan A.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

Cardiorenal anemia syndrome (CRAS) refers to the simultaneous presence of anemia, heart failure (HF), and chronic kidney disease (CKD) that forms a pathologic triad with an observe impact on morbidity and mortality. Certain researches were made regarding the usage of erythropoietin (EPO) in patients with the above mentioned disorders. This leads to the improvement of left ventricular function, quality of life and physical tolerance with decreased risk of hospitalization.

Despite successful anemia treatment with EPO in dialysis patients with CKD, HF and cardiorenal syndrome type 2, it should be important to reveal the target Hb level and role of EPO in this category of patients. According to European guidelines in 85% of hemodialysis patients targeted Hb level should be no more than 11g/dl, moreover, the treatment of anemia can be organized before dialysis and it will certainly increase the quality of life in this type of patients.

Keywords: cardiorenal anemia syndrome, erythropoietin, hemodialysis.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ КАРДИОРЕНАЛЬНОЙ АНЕМИИ (ОБЗОР)

Минасян А.М.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

Синдром кардиоренальной анемии представляет собой одновременное сочетание анемии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП), которые составляют патологическую триаду и ассоциируется с повышением смертности, заболеваемости, частой госпитализацией. Ряд авторов выявил у вышеуказанных больных при лечении эритропоэтином (ЭПО) коррекцию ремоделирования, улучшение функции сердца, толерантности к физической нагрузке, качества жизни и уменьшение риска госпитализации.

Несмотря на явное преимущество при лечении анемии препаратами ЭПО у диализных больных ХБП, ХСН и 2 типом кардиоренального синдрома, необходимо установление роли терапии ЭПО и выявление целевого уровня гемоглобина.

Европейские протоколы рекомендуют у 85 % гемодиализных больных целевой уровень гемоглобина ≥ 11 г/дл, более того, лечение анемии должно осуществляться и у додиализных больных, что, несомненно, повысит качество жизни этого контингента пациентов.

რეზიუმე

კარდიორენული ანემიის სინდრომი (მიმოხილვა)

ა. მინასიანი

მ. გერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ერევანი, სომხეთი

კარდიორენული ანემიის სინდრომი ანემიის, გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) და თირკმლის ქრონიკული დაავადების (თქდ) ერთდროული არსებობაა, ქმნის პათოლოგიურ ტრიადას და ასოცირდება სიკვდილიანობის, ავადობის, ხშირი ჰოსპიტალიზაციის ზრდასთან. რიგ ავტორთა მიერ ასეთ ავადმყოფებში ნაჩვენებია რემოდელირების კორექცია, გულის ფუნქციის გაუმჯობესება, ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობის და სიცოცხლის ხარისხის ზრდა და ჰოსპიტალიზაციის რისკის შემცირება ერთროპოეტინით მკურნალობისას.

ანემიის ერთროპოეტინის პრეპარატებით მკურნალობის აშკარა უპირატესობის მიუხედავად, გქუ-ის, თქდ-ის და მეორე ტიპის კარდიორენული სინდრომის მქონე დიალიზზე მყოფ პაციენტებში აუცილებელია ერთროპოეტინით მკურნალობის როლის განსაზღვრა და ასეთ პაციენტებში ჰემოგლობინის სამიზნე დონის გამოვლენა.

ევროპული პროტოკოლის რეკომენდაციით, ჰემოგლობინზე მყოფი პაციენტების 85%-ში ჰემოგლობინის სამიზნე დონე ≥ 11 გ/დლ; მეტიც, ანემიის მკურნალობა უნდა ჩატარდეს დიალიზამდელ პაციენტებშიც, რაც უდავოდ, გაზრდის პაციენტთა ამ კონტინგენტის სიცოცხლის ხარისხს.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПРИ КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Жаркова А. В., Орловский В.Ф.

*Сумский государственный университет, медицинский институт,
кафедра семейной медицины, Сумы, Украина*

Успешность проведения первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний зависит от правильности определения факторов риска. Разработка концепции факторов риска сердечно-сосудистых осложнений позволила установить основные из них: артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, пол, возраст, курение, избыточная масса тела, наследственность. В то же время оценка указанных классических факторов риска не может полностью объяснить динамику роста сердечно-сосудистой заболеваемости [1-3].

Значение дополнительных факторов риска возрастает на фоне коморбидного течения заболеваний [2,4]. На протяжении последнего десятилетия в литературе активно отражаются результаты исследования связи между длительным приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП) для лечения кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [5,6,8]. В качестве одного из дополнительных факторов риска в такой ситуации рассматривается гипергомоцистеинемия (ГГЦ) как результат дефицита витамина В12 на фоне систематического приема ИПП [6,7].

Исследование взаимоотношающихся патогенетических механизмов коморбидного течения ишемической болезни сердца (ИБС) и КЗЗ, а также оптимизация схем лечения таких больных, приобретает особо важное значение, учитывая высокий уровень распространенности каждого из указанных заболеваний.

Целью данного исследования явилось изучение влияния систематического приема ингибиторов протонной помпы на уровень гомоцистеина и липидный обмен, определение возможных путей коррекции гипергомоцистеинемии и дислипидемии.

Материал и методы. В исследование было включено 102 пациента, которые были распределены на 3 группы по следующему принципу: I группа – 34 пациента с ИБС (стабильной стенокардией I-II функционального класса) без сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта; II группа – 33 пациента с КЗЗ (хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки) без сопутствующей ИБС;

III группа – 35 пациентов с коморбидным течением ИБС (стабильной стенокардией I-II функционального класса) и КЗЗ (хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки); контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Пациенты сравниваемых групп отвечали требованиям репрезентативной выборки по полу, возрасту, длительности течения заболеваний.

В исследуемых группах определяли показатели общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Концентрацию ОХС, ТГ и ХС ЛПВП определяли ферментативным методом, уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W.T. Friedewald (ХС ЛПНП, ммоль/л = ОХС, ммоль/л – ХС ЛПВП, ммоль/л – (0,45xТГ, ммоль/л). Также определяли уровни гомоцистеина и витамина В12 иммуноферментным методом с использованием анализатора «IMMULITE ONE, DPA» (США) и наборов реактивов «IMMULITE 1000 Homocysteine» и «Immulate 1000 vitamin B12», согласно инструкции.

Коррекцию выявленного дефицита витамина В12 у больных КЗЗ проводили путем внутримышечного введения 1 мл 0,02% раствора цианкобаламина 1 раз в 2 дня на протяжении 40 дней с последующим повторным определением плазменных уровней цианкобаламина и ГЦ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов «StatSoft STATISTICA 10» и «Microsoft Office Excel 2007». Для расчета параметрических критериев определяли среднюю арифметическую вариационного ряда и относительную ошибку средней арифметической. Для определения силы и направления связи между показателями в исследуемых группах использовали корреляционный анализ (ранговую корреляцию Спирмена – r), корреляцию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Сравнительная характеристика данных, полученных в результате проведенного исследования, представлена в таблице.

Таблица. Средние уровни показателей липидного обмена, гомоцистеина и витамина B12 ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	I группа (n=34)	II группа (n=33)	III группа (n=35)	p*
ОХС, ммоль/л	4,7±0,12	6,0±0,09	5,6±0,13	6,4±0,13	p1,p3,p5,p6<0,001 p2<0,02 p4>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,13	4,0±0,10	3,5±0,14	4,4±0,14	p1,p3,p5,p6<0,001 p2<0,02 p4>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,02	1,2±0,02	1,3±0,02	1,1±0,02	p1,p2,p5<0,001 p3,p4,p6<0,01
ТГ, ммоль/л	1,8±0,05	1,8±0,02	1,8±0,02	1,8±0,02	p1,p2,p3,p4,p5,p6>0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,7±0,48	11,9±0,65	15,2±1,03	22,8±1,78	p1,p2,p6<0,001 p3,p4,p5<0,01
Цианокобаламин, пг/мл	595,7±54,74	662,5±45,80	293,8±11,11	237,1±17,41	p1,p2,p4<0,001 p3,p6<0,01 p5>0,05

*p – вероятность расхождения между показателями: p1 – III и контрольной групп; p2 – III и I групп; p3 – III и II групп; p4 – I и II групп; p5 – I и контрольной групп; p6 – II и контрольной групп

Анализ приведенных данных свидетельствует, что у коморбидных больных зарегистрированы более высокие средние уровни ОХС и ХС ЛПНП как в сравнении с больными I так II групп ($p < 0,01$), так и в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Средние значения этих показателей липидного спектра крови у больных с изолированными патологическими состояниями были достоверно выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$), но ниже соответствующих значений у пациентов с коморбидным течением заболеваний ($p < 0,05$), в то же время достоверной разницы между показателями I и II групп не зарегистрировано ($p > 0,05$). Таким образом, у пациентов с ИБС, ассоциированной с КЗЗ и, соответственно, приемом ИПП, зарегистрирован самый высокий уровень показателей атерогенности плазмы крови, что может быть свидетельством наличия дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в этой когорте больных.

В группе больных с коморбидной патологией - ИБС и КЗЗ - зарегистрирован достоверно ($p < 0,01$) более высокий средний уровень гомоцистеина, чем у больных с изолированными патологическими состояниями и лиц контрольной группы.

Проведенный анализ позволил установить прямую достоверную ($p < 0,01$) корреляционную связь между повышением плазменной концентрации гомоцистеина и уровнем ОХС: сильную в III группе ($r = +0,85$), средней силы – во II группе ($r = +0,54$), и слабую – в I ($r = +0,18$) и контрольной ($r = +0,14$) группах. Изучение корреляционных связей между уровнями гомоцистеина и ХС ЛПНП у пациентов исследуемых групп показало

наличие достоверной ($p < 0,01$) прямой сильной корреляционной связи между указанными показателями у больных III группы – $r = +0,82$, прямой связи средней силы – среди пациентов II группы – $r = +0,46$ и, соответственно, слабой связи в I – $r = +0,21$ и контрольной – $r = +0,12$ - группах.

Учитывая литературные данные о патогенетических особенностях течения КЗЗ, в том числе на фоне лечения ИПП [5,6,8], можно предположить, что наиболее вероятной причиной повышения уровня гомоцистеина при сочетанной патологии является снижение уровня цианокобаламина. Для подтверждения этой гипотезы у пациентов исследуемых групп было проведено определение уровня цианокобаламина плазмы крови. Установлено, что у коморбидных больных был зарегистрирован более низкий уровень цианокобаламина как по сравнению с больными первой ($p < 0,001$) и второй ($p < 0,05$), так и по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Средний уровень этого показателя у больных с изолированным течением КЗЗ был также достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и больными с изолированной ИБС ($p < 0,001$), но ниже, чем соответствующие значения у пациентов с коморбидным течением заболеваний ($p < 0,01$). Достоверной разницы между показателями первой и контрольной групп не зарегистрировано ($p > 0,05$).

Изучение корреляционных связей между уровнями гомоцистеина и цианокобаламина плазмы крови пациентов исследуемых групп показало, что имеется достоверная ($p < 0,05$) обратная сильная корреляционная связь между указанными показателями у больных III

группы - $r=+0,72$, обратная связь средней силы – среди пациентов II группы – $r=+0,46$ и, соответственно, слабая связь в I группе – $r=+0,17$ и контрольной – $r=+0,12$. Такие результаты можно рассматривать как подтверждение наличия патогенетической связи между уровнем витамина B_{12} и развитием ГГЦ именно у больных на фоне приема ИПП, в то время как причиной повышения уровня гомоцистеина у больных ИБС без сопутствующего поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут выступать другие факторы.

Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о наличии прямой сильной достоверной связи между длительностью приема ИПП и уровнями: ОХС – $r=+0,71$ при изолированном течении КЗЗ и $r=+0,79$ у коморбидных больных, ХС ЛПНП – $r=+0,69$ при изолированном течении КЗЗ и $r=+0,81$ у коморбидных больных, ГЦ – $r=+0,54$ при изолированном течении КЗЗ и $r=+0,85$ у коморбидных больных и витамина B_{12} – $r=-0,72$ при изолированном течении КЗЗ и $r=-0,83$ у коморбидных больных ($p<0,05$).

Было решено изучить влияние включения в стандартную схему гипополипидемической терапии больным КЗЗ парентерального введения витамина B_{12} . С этой целью больные КЗЗ, которые регулярно получали ИПП на протяжении длительного периода и имели проявления ДЛП ($n=68$) были распределены на две группы – А ($n=34$) и В ($n=34$). Больным группы А с целью коррекции липидного состава крови и ГГЦ проводилась стандартная гипополипидемическая терапия путем перорального приема аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Больным группы В проводилась комбинированная терапия – пероральным приемом аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки и внутримышечным введением 1 мл 0,02% раствора цианокобаламина 1 раз в 2 дня (всего двадцать инъекций). Во время формирования групп было учтено распределение по возрасту, полу, длительности приема ИПП, а также исходные данные относительно средних уровней ГЦ, витамина B_{12} и показателей липидного спектра крови. Больные обеих групп отвечали требованиям репрезентативной выборки по указанным признакам. Контрольную группу составили лица, у которых не было зарегистрировано ИБС и КЗЗ, репрезентативные по возрасту и полу ($n=20$).

Выбранная схема терапии, в том числе включение в стандартную терапию пациентов с КЗЗ парентерального введения витамина B_{12} , была безопасной, профиль ее переносимости удовлетворительный. Побочных реакций, которые требовали отмены препаратов и приводили к преждевременному прекращению участия больных в исследовании не зарегистрировано.

Повторное определение уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ГЦ и цианокобаламина плазмы крови про-

водили после окончания курса лечения витамином B_{12} – 6 недель спустя после начала лечения.

Установлено, что после проведенного 6-недельного курса лечения средние уровни ОХС снизились: в группе А – с $5,9\pm0,16$ до $5,6\pm0,11$ ммоль/л, в группе В – с $6,0\pm0,12$ до $4,7\pm0,05$ ммоль/л, снижение уровней ХС ЛПНП: в группе А – с $3,9\pm0,17$ до $3,6\pm0,11$ ммоль/л, в группе В – с $4,0\pm0,14$ до $2,7\pm0,03$ ммоль/л. Таким образом, уровни проатерогенных показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП) после лечения снизились как в группе А ($p<0,05$), так и в группе В ($p<0,001$). В то же время следует отметить, что средние концентрации ОХС и ХС ЛПНП больных группы А оставались достоверно ($p<0,05$) более высокими по сравнению с контрольной группой, в то время как аналогичные показатели больных группы В приблизились к значениям контрольной группы ($p>0,05$). Таким образом, включение в схему гипополипидемической терапии больных КЗЗ витамина B_{12} способствовало более эффективной коррекции дислипидемических проявлений.

С целью подтверждения гипергомоцистеинемической гипотезы развития дислипидемии у больных КЗЗ на фоне длительного приема ИПП была проведена оценка уровней ГЦ в группах А и В. Установлено, что после проведенного лечения средние уровни ГЦ снизились: в группе А – с $18,9\pm2,03$ до $14,8\pm1,26$ мкмоль/л, в группе В – с $18,9\pm1,81$ до $9,9\pm0,48$ мкмоль/л. Уровень ГЦ после лечения снизился и в группе А ($p<0,05$), и в группе В ($p<0,001$). В то же время средняя плазменная концентрация ГЦ у больных группы А оставалась достоверно ($p<0,05$) более высокой по сравнению с контрольной группой, средний уровень ГЦ больных группы В приблизился к показателю контрольной группы ($p>0,05$). Таким образом, включение в схему гипополипидемической терапии больных КЗЗ витамина B_{12} способствует повышению эффективности коррекции ГЦ.

У исследуемых больных было проведено повторное определение уровней витамина B_{12} . Установлено, что после проведенной комбинированной терапии средний уровень витамина B_{12} в группе В повысился с $261,7\pm16,98$ пг/мл до $425,2\pm34,52$ пг/мл (аналогичный показатель в контрольной группе составил $595,7\pm54,74$), средняя концентрация витамина B_{12} в группе А, пациентам которой терапия цианокобаламином не проводилась, оставалась низкой – $281,0\pm20,93$ пг/мл. Таким образом, комбинированная терапия способствовала достоверному ($p<0,01$) повышению среднего уровня цианокобаламина в группе В – на $163,5$ пг/мл (38,5%). Уровень цианокобаламина в группе А не изменился ($p>0,05$). После проведения курса лечения уровень витамина B_{12} в группе В стал достоверно ($p<0,001$) выше по сравнению с аналогичным показателем в группе А.

Выводы:

1. Установлено, что среди лиц с коморбидным течением ишемической болезни сердца и кислотозависимых заболеваний средние уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности были достоверно выше в сравнении с больными изолированной ишемической болезнью сердца и кислотозависимыми заболеваниями, а также с практически здоровыми лицами.
2. Доказано, что в группе больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями, средний уровень цианокобаламина плазмы крови достоверно ниже по сравнению с изолированными патологическими состояниями и контрольной группой. Дефицит витамина B₁₂ увеличивается соответственно возрастанию длительности течения кислотозависимых заболеваний и приема ингибиторов протонной помпы.
3. Уровень гомоцистеина плазмы крови был достоверно выше среди коморбидных больных по сравнению с представителями других групп, выраженность гипергомоцистеинемии возрастала пропорционально увеличению продолжительности приема ингибиторов протонной помпы. Между уровнями гомоцистеина и цианокобаламина плазмы крови установлено наличие обратной корреляционной связи, причем наиболее сильная связь зарегистрирована в группе коморбидных пациентов.
4. Применение цианокобаламина в комплексной терапии больных с коморбидным течением ишемической болезни сердца и кислотозависимых заболеваний способствует снижению гипергомоцистеинемии как одного из дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М., Андрушко І.І., Талаєва Т.В. Зв'язок гіпергомоцистеїнемії з метаболічними факторами ризику у хворих на ішемічну хворобу серця. Український кардіологічний журнал 2011; 6: 66-70.
2. Міщенко Л.А. Зв'язок нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику з ознаками атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу. Український кардіологічний журнал 2012; 2: 54-59.
3. Симерзин В.В., Гаглоева И.В., Гарькина С.В. Современная концепция профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник СамГУ 2007; 9/1(59): 296-306.
4. Abraham J.M., Cho L. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? Cleve Clin. J. Med. 2010; 77(12): 911-918.
5. Ali T., Roberts D.N., Tierney W.M. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors. Am. J. Med. 2009; 12(10): 196-203.
6. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B₁₂) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. Am. J. Clin. Nutr. 2011; 94(1): 348-358.

7. Deshmukh U.S., Joglekar C.V., Lubree H.G. et al. Effect of physiological doses of oral vitamin B₁₂ on plasma homocysteine: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. Eur. J. Clin. Nutr. 2010; 64(5): 495-502.
8. Elzen W.P.J., Groeneveld, Y. de Ruijter V. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B₁₂ status in elderly individuals. Alimentary Pharmacology and Therapeutic Journal 2008; 27: 491-497.

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITOR USE, HOMOCYSTEINE AND LIPOPROTEINS SERUM CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND ACID PEPTIC DISEASE

Zharkova A., Orlovsky V.

Medical Institute of Sumy State University, Department of Family Medicine, Sumy, Ukraine

Present article is devoted to the study of the correlation between vitamin B₁₂ serum level, hyperhomocysteinaemia and dyslipidemia. During research there were discovered that the lowest vitamin B₁₂ serum level and the highest homocysteine serum level have been registered in associated pathology (ischemic heart disease and acid peptic disease according to long-term proton pump inhibitor use) patients. It was shown evident correlation between that changes and dyslipidemia. The complex therapy that includes parenteral B₁₂ supplementation leads to more effective correction of hyperhomocysteinaemia and dyslipidemia in patients with comorbidity of ischemic heart disease and acid peptic disease with long-term use of proton pump inhibitors.

Keywords: vitamin B₁₂, homocysteine, ischemic heart disease, dyslipidemia, acid peptic disease, proton pump inhibitor.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПРИ КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Жаркова А.В., Орловский В.Ф.

Сумский государственный университет, медицинский институт, кафедра семейной медицины, Сумы, Украина

В статье приведены результаты исследования влияния систематического приема ингибиторов протонной пом-

пы (ИПП) на уровень гомоцистеина (ГЦ) и липидный обмен, а также изучения возможных путей коррекции гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и дислипидемии (ДЛП) у больных с коморбидным течением ишемической болезни сердца (ИБС) и кислотозависимых заболеваний (КЗЗ). Установлено, что при ИБС, ассоциированной с КЗЗ, средний уровень цианокобаламина был досто-

верно ниже, а средний уровень ГЦ - достоверно выше по сравнению с изолированными патологическими состояниями; ГГЦ способствовала развитию атерогенных типов ДЛП. Включение в схему лечения ДЛП пациентов с КЗЗ парентерального введения витамина В₁₂ способствует повышению эффективности коррекции ГГЦ и атерогенных типов ДЛП.

რეზიუმე

პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორების ხანგრძლივი მიღების გავლენა ჰომოცისტეინის დონესა და ლიპიდურ სპექტრზე გულის იშემიური დაავადების და მუავადამოკიდებული დაავადებების კომორბიდული მიმდინარეობის დროს

ა. ჟარკოვა, ვ. ორლოვსკი

სუმის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი,
საოჯახო მედიცინის კათედრა, სუმი, უკრაინა

სტატიაში მოყვანილია პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორების სისტემატური მიღების გავლენის გამოკვლევის შედეგები ჰომოცისტეინის დონესა და ლიპიდურ ცვლაზე, ასევე, ჰიპერჰომოცისტეინემიის და დისლიპიდემიის კორექციის შესაძლო გზები გულის იშემიური დაავადების და მუავადამოკიდებული დაავადებების კომორბიდული მიმდინარეობის დროს.

ბის დროს, იზოლირებულ პათოლოგიურ მდგომარეობებთან შედარებით, ციანოკობალამინის საშუალო დონე სარწმუნოდ დაბალი იყო, ხოლო ჰომოცისტეინისა – სარწმუნოდ მაღალი. ჰიპერჰომოცისტეინემია ხელს უწყობს ათეროგენული ტიპის დისლიპიდემიის განვითარებას. მუავადამოკიდებული დაავადებების მქონე პაციენტებში დისლიპიდემიის მკურნალობის სქემაში ვიტამინი В₁₂-ის ჩართვა ხელს უწყობს ჰიპერჰომოცისტეინემიის და ათეროგენული ტიპის დისლიპიდემიის კორექციის ეფექტურობის ამაღლებას.

დადგენილია, რომ მუავადამოკიდებულ დაავადებებთან ასოცირებულ გულის იშემიური დაავადე-

РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Кравчун П.Г., Кадыкова О.И., Габисония Т.Н.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии, Харьков, Украина

Неблагоприятная демографическая ситуация в мире, в большинстве случаев обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые влияют на основные показатели здоровья населения, продолжает ухудшаться. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ССЗ, занимая первое место по распространенности, являются ведущей причиной смертности в большинстве развитых стран мира - на их

долю приходится около половины случаев в структуре общей смертности.

Среди факторов риска развития ССЗ основное место занимает артериальная гипертензия (АГ), которая часто сочетается с сахарным диабетом (СД) и ожирением, тем самым увеличивая риск нежелательных последствий в несколько раз [1,14,16].

Изучение механизмов развития СД и его сосудистых осложнений у больных АГ остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, так как коморбидность этих патологий имеет общую патогенетическую связь и потенцирует кардиоваскулярный риск [3].

Одними из ключевых регуляторов метаболических нарушений у больных ССЗ являются такие эндокринные факторы как адипоцитокينات [7], которые в зависимости от участия в модуляции активности инсулина условно делятся на сенсibilизаторы инсулина (адипонектин) [10] и антагонисты инсулина (резистин, висфатин) [6].

Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает кардиопротекторным эффектом [12,17]. Резистин индуцирует печеночную инсулинорезистентность (ИР) и таким образом повышает продукцию глюкозы печенью [5,13]. В свою очередь, висфатин обладает инсулин-имитирующим действием, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозя продукцию глюкозы гепатоцитами [9]. Подобно инсулину, он связывает инсулиновый рецептор и стимулирует аутофосфорилирование рецептора и фосфорилирование тирозинов других белков, включая белки-субстраты рецептора инсулина. Этот адипокин имеет другие места связывания с рецепторами клеточной поверхности, нежели инсулин, и не конкурирует с ним [4].

По-видимому, эти адипокины играют важную роль в развитии ранних нарушений углеводного обмена [2], но однозначных доказательств тому не имеется.

Данная область медицинских исследований является перспективной и актуальной, поскольку полученные данные достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения с получением новых достоверных фактов, которые могут лечь в основу новых диагностических и терапевтических стратегий при метаболических нарушениях у больных сердечно-сосудистой патологией.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение метаболических нарушений у больных сердечно-сосудистой патологией на основании выяснения характера изменений сенсibilизаторов и антагонистов инсулина.

Материал и методы. Обследованы 68 больных АГ, среди них 35 женщин и 33 мужчины, средний возраст составил $59 \pm 1,2$ лет. Больные были разделены на 3 группы: I группа – больные АГ с сопутствующим СД 2 типа ($n=24$), II группа – больные АГ с ожирением ($n=22$), III группа – больные АГ без каких-либо метаболических нарушений ($n=22$); контрольную группу

составили практически здоровые лица без АГ, СД и ожирения ($n=25$). В отборе групп пациентов для данного исследования использованы модифицированные критерии АТР III (2005), Европейских рекомендаций по лечению АГ 2007 года, и рекомендованы Украинским обществом кардиологов [14].

Проводилось антропометрическое исследование: определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бёдер (ОБ) с последующим расчётом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ.

Состояние углеводного обмена оценивалось по показателям гликемии в плазме венозной крови натощак. Определение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в цельной крови проводили фотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой с использованием коммерческой тест-системы фирмы «Реагент» (Украина) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора «ELISA» (США). Ожидаемый диапазон значений инсулина в норме – 2,0-25,0 мкЕД/мл. Для определения ИР использовали индекс НОМА (homeostasis model assessment). Показателем ИР считалось значение индекса НОМА более 2,68.

Изучали липидный обмен: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), определяли коэффициент атерогенности (КА) в сыворотке крови ферментативным фотоколориметрическим методом, с использованием наборов фирмы «Human» (Германия).

Содержание резистина, висфатина и адипонектина в сыворотке крови больных определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия). Определение уровня резистина проводили с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «BioVendor» (Германия). Определение уровня адипонектина и висфатина проводили с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «ELISA» (США).

Полученные результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm SD$). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 8.0. Оценку различий между группами при распределении, близкую к нормальной, производили с помощью критерия Стьюдента. Для анализа корреляционных связей вычисляли коэффициенты корреляции Пирсона. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При сравнении антропометрических показателей достоверных различий в возрасте, весе, росте, частоте сердечных сокращений, пульсе, систолическом и диастолическом артериальном давлении между пациентами основных трех групп не выявлено.

Изучение углеводного обмена показало, что у больных I группы (АГ+СД 2 типа, (n=24)) достоверно увеличен уровень глюкозы ($7,95 \pm 0,34$ ммоль/л в сравнении с $5,38 \pm 0,19$ ммоль/л, $4,54 \pm 0,13$ ммоль/л и $3,8 \pm 0,26$ ммоль/л) в крови в сравнении с пациентами II (АГ+ожирение, (n=22)), III (АГ, (n=22)) и контрольной

групп (n=25) ($p < 0,05$). Уровень инсулина у больных I группы был достоверно выше, чем у больных II группы, и значительно выше в сравнении с больными III и контрольной групп ($p < 0,05$) (рис. 1). Индекс НОМА достоверно нарастал у лиц I и II групп по сравнению с больными III и контрольной групп ($p < 0,05$). У больных I группы обнаружена положительная корреляционная связь между показателями углеводного обмена такими, как гликемия и уровень инсулина ($r = 0,34$, $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что у больных с СД 2 типа прослеживалась четкая тенденция нарушения углеводного обмена параллельно увеличению уровня глюкозы крови натощак при АГ.

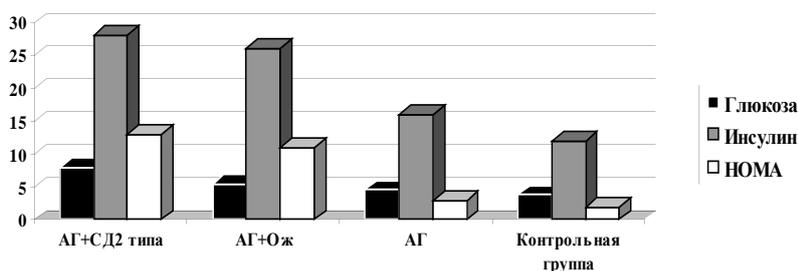


Рис. 1. Показатели углеводного обмена в исследуемых группах

Нами выявлены положительные корреляционные связи между уровнем инсулина и ИМТ у больных II группы ($r = 0,28$, $p < 0,05$), а увеличение коэффициента ИР происходило по мере увеличения массы тела, что и характерно для висцерального типа ожирения.

Ранжирование изучаемых факторов по степени потенцирования нарушений углеводного обмена с помощью t-критерия установило, что ведущая роль в развитии ИР принадлежит СД 2 типа (рис. 2). Затем в порядке иерархии следуют: степень ожирения и АГ. Эти факторы по-разному сочетались у каждого больного и вызвали нарушения углеводного обмена, что приводило к ИР.



Рис. 2. Ранжирование изучаемых факторов

Анализ показателей липидного профиля характеризовался повышением уровня ОХС ($6,03 \pm 0,05$ ммоль/л, $7,04 \pm 0,09$ ммоль/л и $5,95 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно по сравнению с $5,35 \pm 0,04$ ммоль/л), ТГ ($1,46 \pm 0,06$ ммоль/л, $1,64 \pm 0,13$ ммоль/л и $1,21 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно по сравнению с $0,59 \pm 0,02$ ммоль/л), ХС ЛПНП ($4,15 \pm 0,05$ ммоль/л, $4,26 \pm 0,07$ ммоль/л и

$4,09 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно по сравнению с $3,02 \pm 0,05$ ммоль/л), ХС ЛПОНП ($0,66 \pm 0,03$ ммоль/л, $0,66 \pm 0,71$ ммоль/л и $0,08 \pm 0,06$ ммоль/л соответственно по сравнению с $0,34 \pm 0,01$ ммоль/л) и КА ($4,15 \pm 0,07$, $4,8 \pm 0,09$ и $3,82 \pm 0,13$ соответственно по сравнению с $2,93 \pm 0,03$) у больных первой группы, второй и третьей групп по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В случае ХС ЛПВП отмечалась обратная динамика: этот показатель снижался у пациентов I и II групп ($1,15 \pm 0,01$ ммоль/л, $1,13 \pm 0,06$ ммоль/л и $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л по сравнению с $1,24 \pm 0,01$ ммоль/л) по сравнению с III и контрольной группами ($p < 0,05$) (рис. 3).

Выявлены достоверные связи между всеми показателями углеводного и липидного обменов, однако их характер в группах различается. У больных I группы установлены прямые корреляционные связи между индексом НОМА и КА ($r = 0,19$, $p < 0,05$); глюкозой и КА ($r = 0,37$, $p < 0,05$), ХС ЛПНП ($r = 0,41$, $p < 0,05$), ХС ЛПОНП ($r = 0,30$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,31$, $p < 0,05$) и ОХ ($r = 0,33$, $p < 0,05$); инсулином и ТГ ($r = 0,34$, $p < 0,05$); обратные корреляционные связи были определены между индексом НОМА и ХС ЛПВП ($r = -0,44$, $p < 0,05$); глюкозой и ХС ЛПВП ($r = -0,24$, $p < 0,05$); HbA_{1c} и КА ($r = -0,36$, $p < 0,05$); HbA_{1c} и ХС ЛПНП ($r = -0,24$, $p < 0,05$); инсулином и ХС ЛПВП ($r = -0,31$, $p < 0,05$). У больных с ожирением система липидного обмена функционирует в режиме гиперкомпенсации, вследствие чего рост ИМТ приводит к усилению абдоминального ожирения и через прямую связь показателя соот-

ношения ОТ/ОБ с ОХ, а последнего с ТГ, усиление абдоминального ожирения приводит к атерогенной перестройке липидного спектра. У больных III

группы корреляционный анализ исследуемых показателей выявил, что система липидного обмена функционирует в режиме нормокompенсации.

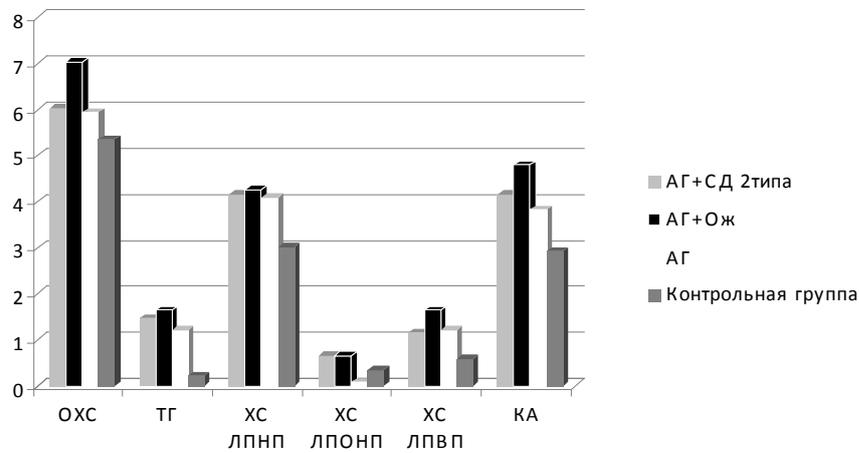


Рис. 3 Показатели липидного обмена в исследуемых группах

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что механизмы, лежащие в основе прогрессирования СД и ожирения у больных АГ на фоне метаболических нарушений, проявляющихся дисфункцией углеводного и липидного обменов, связаны с ИР.

По результатам данного исследования у пациентов с СД 2 типа выявлена гиперинсулинемия и повышение значения индекса НОМА по сравнению с пациентами без СД, у которых уровень инсулина оставался в пределах нормы, что согласуется с данными других исследователей [8], которые указывают, что ИР и гиперинсулинемия весьма характерны для пациентов с СД.

Полученные данные о повышении уровня глюкозы, HbA_{1c}, инсулина, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, КА и снижении уровня ХС ЛПВП у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа на фоне нарастания ИР свидетельствуют об увеличении кардиоваскулярного риска данной когорты.

Изучение уровня висфатина в исследуемых группах определило следующую динамику: в группе с СД 2 типа и АГ, концентрация висфатина составила (37,6±5,7) нг/мл и была достоверно выше по сравнению с контрольной группой (17,3±2,1 нг/мл, p<0,05). В группе больных АГ и ожирением – (30,04±3,4) и была достоверно выше по сравнению с контрольной группой (17,3±2,1 нг/мл, p<0,05). В группе больных АГ без каких-либо метаболических нарушений концентрация висфатина достоверно не отличалась от показателей контрольной группы (19,7±5,6, соответственно, p<0,05), также как и уровень висфатина между I и II группами (p>0,05). Полученные нами результаты демонстрируют повышение концентрации гормона висфатина по мере ухудшения

углеводного обмена, что совпадает с результатами других авторов [15].

Уровень резистина увеличивался в группе больных АГ с СД 2 типа по сравнению с больными с ожирением и без каких-либо метаболических нарушений, а также контрольной группой, что свидетельствует о том, что резистин может быть пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с СД (p>0,05).

Изменения адипонектина имели обратное направление - его уровень достоверно уменьшался в группе АГ с СД 2 типа, что совпадает с данными других исследователей, которые демонстрируют, что у пациентов с СД 2 типа уровень адипонектина значительно ниже в сравнении с пациентами в группах с АГ и ожирением, без СД и ожирения и контрольной группой; поэтому ученые допускают, что развитие инсулиннезависимого СД может быть связано с нарушением регуляции секреции адипонектина, который в норме угнетает синтез глюкозы печенью.

Для изучения взаимосвязей гормонов жировой ткани с клинико-метаболическими показателями в исследуемых группах был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмана.

Резистин имел положительные корреляционные связи с индексом ИР (r=0,35, p<0,05), инсулином (r=0,40, p<0,05) и ИМТ (r=0,26, p<0,05).

Уровень висфатина имеет прямую корреляционную связь с ИМТ (r=0,54, p<0,05), ИР (r=0,42, p<0,05), ОТ (r=0,57, p<0,05), что позволяет ему участвовать в патогенезе сосудистых осложнений диабета и атерогенезе.

Определялись положительные корреляционные связи между адипонектином и ИМТ ($r=0,48, p<0,05$) (рис. 4), что совпадает с данными, указывающими, что адипонектин снижается при АГ и ожирении, приводя к прогрессированию диабетических и атеросклеротических эффектов и повышает риск нежелательных сердечно-сосудистых событий при сочетании АГ, СД и ожирения.

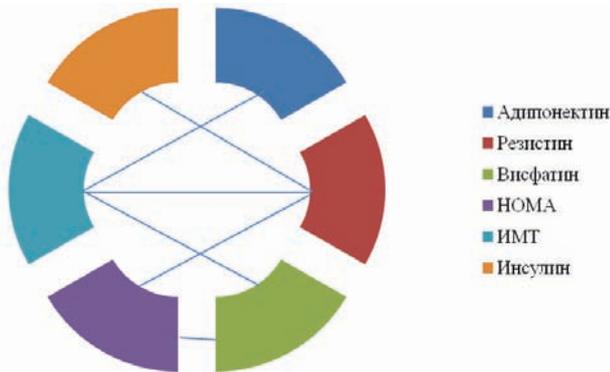


Рис. 4. Корреляционные связи гормонов жировой ткани

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. У больных АГ, которая сочеталась с СД 2 типа, происходит ухудшение углеводного обмена по мере увеличения уровня глюкозы в крови, а сочетание дислипидемии с гипергликемией приводит к потенцированию ИР и увеличению сердечно-сосудистого риска.
2. В группе больных АГ с сопутствующим ожирением увеличение коэффициента ИР происходило по мере увеличения массы тела, а усиление абдоминального ожирения приводило к атерогенной перестройке липидного спектра.
3. Система углеводного и липидного обменов у больных АГ без каких-либо метаболических нарушений функционирует в режиме нормокompенсации.
4. Гипервисфатинемия и гиперрезистинемия на фоне гипoadипонектинемии возникают у больных АГ в результате метаболических нарушений, вызванных СД 2 типа. В формировании ИР ведущая роль принадлежит СД и гормонам жировой ткани, таким как резистин и адипонектин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова К.М., Трачук Л.Є., Береза Н.В., Руденко Ю.В. Зв'язок комплаєнс у прилікуванні артеріальної гіпертензії з психологічними чинниками особистості. Серцеісудини 2012; 1: 85-92.
2. Вербовой А.Ф., Скудаева Е.С. Уровни адипонектина, резистина и инсулинорезистентность у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Медицинский альманах 2011; 5(18): 164-166.
3. Волков В.С., Руденко Е.В., Роккина С.А., Поселюгина О.Б. К патогенезу артериальной гипертонии при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет 2011; 2: 53-55.
4. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани. Медицинские новости 2009; 3: 7-11.

5. Школьник, В.В. Динамика резистина и провоспалительных факторов на фоне лечения у пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующими нарушениями углеводного обмена. Український терапевтичний журнал 2012; 1: 56-62.
6. Barnes K.M., Miner J.L. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. Curr. Protein Pept. Sci. 2009; 10(1): 96-107.
7. Bo S., Cavallo-Perin P. Hypertension: shall we focus on adipose tissue? J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 21: 1067-1068.
8. de Luis D.A., Conde R., Gonzalez-Sagrado M. et al. Effects of telmisartan vs losartan on metabolic parameters, insulin resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients. Nutr. Hosp. 2010; 25(2): 275-279.
9. Fargnoli J.L., Sun Q., Olenczuk D., Qi L., Mantzoros C.S. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. Eur. J. Endocrinol. 2010; 162 (2): 281-8.
10. Finucane F.M., Luan J., Wareham N.J. et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. Diabetologia 2009; 41: 359-369.
11. Guidelines for the management of arterial hypertension 2007. J. Hypertension 2007; 25: 1105-1187.
12. Gustafsson S., Lind L., Zethelius B. et al. Adiponectin and cardiac geometry and function in elderly: results from two community-based cohort studies. Eur. J. Endocrinol. 2010; 162(3): 543-550.
13. Hivert M.F., Sullivan L.M., Fox C.S. et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor - with insulin resistance. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2008; 93: 3165-3172.
14. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. Dis Markers 2009; 26 (5-6): 247-263.
15. Sommer G. et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. Clin. Sci. 2008; 115: 13-23.
16. Whiting D. R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res. Clin. Pract. 2011; 94(3): 311-321.
17. Zeman M., Jirak R., Jachymova M. et al. Leptin, adiponectin, leptin to adiponectin ratio and insulin resistance in depressive women. NeuroEndocrinol. Lett. 2009; 30(3): 387-395.

SUMMARY

THE ROLE OF ADIPOKINES IN FORMATION OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Kravchun P., Kadykova O., Gabisoniia T.

Kharkiv National Medical University, Internal Medicine Department №2, Clinical Immunology and Allergology, Ukraine

Cardio-vascular disease is an important public health problem in all developed countries. The challenge is to

learn the pathogenic mechanisms of this disease. Attention of scientists of the world are drawn to the role of hormones in the development of adipose tissue metabolic disorders. Adipose tissue is composed of adipocytes embedded in a loose connective tissue meshwork containing adipocyte precursors, fibroblasts, immune cells, and various other cell types. Adipose tissue was traditionally considered an energy storage depot with few interesting attributes. Due to the dramatic rise in obesity and its metabolic sequelae during the past decades, adipose tissue gained tremendous scientific interest. It is now regarded as an active endocrine organ that, in addition to regulating fat mass and nutrient homeostasis, releases a large number of bioactive mediators (adipokines) modulating hemostasis, blood pressure, lipid and glucose metabolism, inflammation, and atherosclerosis.

The aim of our study was to examine the metabolic disorders in patients with cardiovascular disease. Based on identifying the nature of changes of insulin antagonists and of insulin sensitizers. We were investigated 68 patients with hypertension, which included 35 women and 33 men. Estimated distance of carbohydrate and lipid metabolism and adipose tissue hormone imbalance.

Our results suggest that the mechanisms underlying the progression of diabetes and obesity in patients with hypertension against metabolic disorders that manifest dysfunction of carbohydrate and lipid metabolism are associated with insulin resistance and hypervisfatinemia and hyperresistinemia against hypo adiponectinemia occur in hypertensive patients by having diabetes mellitus type 2.

Keywords: adiponectin, visfatin, resistin, hypertension, obesity, diabetes mellitus.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Кравчун П.Г., Кадыкова О.И., Габисония Т.Н.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Харьков, Украина

Сердечно-сосудистые заболевания являются значимой проблемой здравоохранения всех развитых стран мира. Остается актуальной задачей изучение патогенетических механизмов развития данной патологии. Внимание ученых мира обращено на роль гормонов жировой ткани в развитии метаболических нарушений.

Целью исследования явилось изучение метаболических нарушений у больных сердечно-сосудистой патологией на основании выяснения характера изменений сенсibiliза-

торов и антагонистов инсулина. Обследовано 68 больных артериальной гипертензией, 35 женщин и 33 мужчины. Оценивалось состояние углеводного, липидного обменов и дисбаланс гормонов жировой ткани.

Результаты исследования позволяют предположить, что механизмы, лежащие в основе прогрессирования сахарного диабета и ожирения у больных артериальной гипертензией на фоне метаболических нарушений, проявляющихся дисфункцией углеводного и липидного обменов, связаны с инсулинорезистентностью, а гипервисфатинемия и гиперрезистинемия на фоне гипоадипонектинемии возникают у больных артериальной гипертензией в результате наличия сопутствующего сахарного диабета 2 типа.

რეზიუმე

ადიპოციტოკინების როლი ლიპიდური და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების ფორმირებაში კარდიოლოგიურ პაციენტებში

პ. კრავჩუნ, ო. კადიკოვა, თ. გაბისონია

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა №2, კლინიკური იმუნოლოგიისა და ალერგოლოგიის კათედრა, ხარკოვი, უკრაინა

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მნიშვნელოვანი პრობლემაა ყველა განვითარებულ ქვეყანაში. გამოსაკვლევი რჩება ამ დაავადების პათოგენეტიკური მექანიზმები. მეცნიერთა ყურადღება მიექცვნა ცხიმოვანი ქსოვილის ჰორმონების როლს მეტაბოლური დარღვევების განვითარებაში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინსულინის ანტაგონისტების და სენსიტიზატორების ცვლილებების საფუძველზე მეტაბოლური დარღვევების შესწავლა კარდიოვასკულური დაავადებით პაციენტებში. გამოკვლეული იყო არტერიული ჰიპერტენიით დაავადებული 68 პაციენტი: 35 ქალი და 33 მამაკაცი. მიღებული შედეგები მეტყველებენ ადიპოკინების როლზე ლიპიდების და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევებში კარდიოლოგიურ პაციენტებში.

კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ მეტაბოლური დარღვევების ფონზე არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტისა და სიმსუქნის პროგრესირების მექანიზმები დაკავშირებულია ინსულინრეზისტენტობასთან, ხოლო ჰიპერრეზისტინემია ჰიპოადიპონექტინემიის ფონზე არტერიული ჰიპერტენზიით ავადმყოფებში თანმხლები დიაბეტი ტიპი 2-ის არსებობის შედეგად ვითარდება.

THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (REVIEW)

Gogilashvili K., Shonia N., Burkadze G.

Ilia University, Institute of Medical Research; Tbilisi State Medical University, Georgia

Annually, 200,000 new cases of oral squamous cell carcinomas (OSCCs) are reported worldwide. These include SCCs of oral cavity and oropharynx. Despite the recent improvements in screening and scientific efforts, OSCC related mortality is still high and the 5 year disease free survival rate remains very poor [25]. Alcohol and tobacco use has long been known as the major risk factors for OSCCs, but recently the causative role of human papilloma virus (HPV) has been established [10]. Moreover, several studies have demonstrated that HPV is involved not only in the pathogenesis OSCCs, but it can also determine the prognosis and modulate treatment response [4].

This article reviews the role of HPV in OSCCs, including the history, epidemiology, risk factors, molecular biology of oral HPV infection, and the prognostic role of HPV detection in patients with OSCC.

The history of oral HPV infection. The HPV involvement in the pathogenesis of OSCCs was first supposed by Syrjanen K. in 1983 according to common HPV related morphological features and immunohistochemistry [29]. Later HPV related DNA was detected in OSCCs by Southern blot hybridization and different other laboratory methods [9,20]. The first specific identification of HPV DNA, particularly HPV16 has been performed by Niedobitek G et al in 1990 and since then many studies proved HPV involvement in OSSCs [24]. In 2000, according to multiple molecular and epidemiologic studies, investigators from the Johns Hopkins University School of Medicine, USA, demonstrated that HPV-positive OSCCs comprise a distinct molecular, clinical, and pathologic subgroup of disease that is causally associated with HPV infection and has a better prognosis [11].

Epidemiology of oral HPV infection. The exact epidemiology of HPV related OSCCs is not known. According to published literature, the incidence of OSCCs has significantly increased during the last 3 decades in some countries, and HPV has been directly implicated as the underlying cause [3,16,23]. In USA according to last population based study, the overall prevalence of oral HPV infection was 6.9% among men and women aged 14 to 69 years and the prevalence was higher among men than women. Patients with HPV-positive OSCCs are younger (<60 years of age) compared to HPV-negative OSCC patients (>60 years of age) [21]. The increase of HPV prevalence among the young is consistent with reported sexual behavioral changes by birth cohort since the 1950s in the United States [5]. However, the reasons for the predominant increase among men are

unclear. Recent meta-analysis of head and neck cancers, showed that overall HPV-DNA prevalence by PCR-based detection is 25.9% (95% CI, 24.7-27.2) [18]. One separate review of the literature found a similar prevalence of HPV-DNA (22%) in head and neck cancers [30]. HPV prevalence was highest in oropharyngeal cancers (approximately 36%) [18] and in particular, in tonsillar cancers (approximately 51%) [31]. As regards to the type of HPV, according to International Agency for Research on Cancer (IARC), HPV 16-DNA is a predominant type, present in 95% of HPV-DNA-positive cancers [15]. Literature summaries showed nearly the same results for HPV-positive oropharyngeal cancers: HPV 16 was present in 93% of cases, HPV 18 in 3%, HPV 33 in 3%, and HPV 35, 45, or 59 in 0.6% [18].

Risk factors for HPV related oral SCC. Obviously HPV is an important cause of OSCC, but the risk factors for oral HPV infection are not well understood. Sexually acquired oral HPV infection appears to be the principal risk factor for HPV-associated oral cancer. In a recent case-control study limited to oropharyngeal cancers, number of lifetime sexual partners, number of oral sexual partners, young age at first intercourse, and a history of sexually transmitted diseases were all associated with oropharyngeal cancer [7]. Additional factors associated with HPV related OSCCs are increasing age, male gender, human immunodeficiency virus (HIV) infection, immunosuppressive medical therapy and the presence of a cervical HPV infection [13,19,28]. Also, it is likely that HPV may modulate the malignancy process in some tobacco- and alcohol-induced oropharyngeal cancers, particularly HPV may play a significant role in determining whether OSCC develops in tobacco- and alcohol consumers and how quickly it may progress [2,33]. However, some evidence also has demonstrated that non-tobacco and non-alcohol related oropharyngeal cancers were six times more likely to harbor HPV infections than case-matched controls [1]. The comparative study of HPV infection in normal tissues showed that HPV prevalence is much higher in pre-cancerous and cancerous oropharyngeal lesions. This may suggest that HPV preferentially infects already developing oropharyngeal cancers [33]. Although it is possible that the low prevalence in healthy individuals might be attributable to other factors, including improper specimen collection or assay sensitivity, it is also possible that HPV may function to modulate the malignancy process in developing or established oropharyngeal tumors, as has been observed in studies of HPV infection in other developing cancers. There is only one Scandinavian study showed that the exposure of HPV 16 precedes oropharyngeal cancer development. In this study sera were drawn approximately nine years before cancer de-

veloped [32]. HPV 16 seropositive individuals had more than a 14-fold increase in the risk of oropharyngeal cancer when compared with seronegative individuals after adjustments for age, gender, and serum cotinine levels. Seropositivity to HPV 18, 33, and 73 was not associated with increased risk [32]. To accurately evaluate risk, more estimates of oral HPV prevalence among healthy adults are needed.

Molecular pathology of oral HPV infection. Human papilloma virus (HPV) is the most common group of viruses affecting the skin and mucosal surfaces of the body. HPVs are a large family of non-enveloped DNA viruses that may be found integrated into the host genome, non-integrated or episomal, or as a combination or mixture of these types in infected tissues [6,14]. As mentioned above, oncogenic HPV-DNA can be detected in a variety of head and neck cancers, but more robust molecular data currently indicate a role for oncogenic HPV in the pathogenesis of oropharyngeal cancers. For these tumors, both viral load (indicating the presence of one or more viral copies per tumor cell) [26] and viral integration into the host cell genome have been demonstrated [33]. However, some investigators have predominantly found episomal virus in tonsillar carcinomas [22].

Double-stranded circular DNA of HPV contains of three major regions: the long control region (LCR), the early (E1-8) genes and the late (L1-2) genes. High-risk oncogenic subtypes HPV-16, 18 are capable to transform oral epithelial cells through the viral oncoproteins E6 and E7. The E6 binds to a cellular E3 ubiquitin/protein ligase, E6-associated protein (E6AP) and results the ubiquitination and rapid degradation of p53 protein. As a result deregulation of both the G1/S and G2/M cell cycle checkpoints upon DNA damage and other cellular stress occurs, finally leading to genomic instability. The E7 binds to cullin 2 ubiquitin ligase complex, ubiquitinates and degrades the retinoblastoma (pRb) tumor suppressor protein, resulting in uncontrolled G1/S phase of the cell cycle. In the absence of the pRb function, the E2F family of transcription factors is released and transcription of S-phase genes occurs, leading to cell proliferation. Also, the inactivation of pRb causes overexpression of p16 tumour suppressor protein p16INK4A, which is the immunohistochemical marker of HPV positivity in cervical as well as in oral SCC. It is shown that E7 is the major transforming oncogene during the early stages of carcinogenesis in oral SCC, whilst E6 seems to function at later stage.

At the molecular level it has been shown that Genetic signatures of HPV-positive OSCC are different from those of HPV-negative OSCC. Moreover, according to gene expression profiles carried out by Pyeon et al. similarities exist between HPV-positive OSCC and HPV-positive cervical SCC.

The prognostic role of HPV in oral SCC. HPV-positive head and neck cancers appear distinct from HPV-negative cancers with regard to clinical characteristics. HPV associated

OSCCs are poorly differentiated carcinomas with basaloid in most of cases. Many recent studies have demonstrated that patients with HPV-positive oropharyngeal tumors had significantly improved survival rates and therapeutic response rates when compared with HPV-negative controls [12]. HPV-negative cancers are overwhelmingly tobacco-related cancers and tend to have multiple mutations, whilst HPV-positive cancers, particularly those in patients with low tobacco and alcohol exposure, tend to lack mutations and to have a better prognosis. According to Pannone et al. there is a need to properly assess OSCC subgroups: 1) HPV-unrelated/classic OPCCs that are less responsive to conventional anti-cancer therapies; 2) HPV associated OPSCCs with less mortality and recurrence rates with multiple management options [25]. Although HPV status is an independent prognostic factor, smoking status strongly influence the prognosis of HPV related tumors. According to Sturgis when discussing the prognosis of HPV-associated cancers low risk should be defined as low or no tobacco exposure and positive HPV status, and intermediate risk is defined as significant tobacco exposure but an HPV-positive tumor, and the highest risk group appears to be the HPV-negative group.

The better prognosis seems independent of the treatment given. It is shown that there is a better prognosis for patients treated with radiotherapy, concomitant chemo/radiation therapy and also patients treated with surgery alone. According to Lassen et al., overall 5-year survival rate is 62% in the p16-positive patients compared with 26% in the p16-negative patients treated with radiotherapy. Fischer et al. found that in patients with tumors located in the oropharynx and treated with surgery, the 5-year survival rates for p16-negative and p16-positive patients were 26.8% and 57.1% respectively. The prognosis for HPV-positive tonsillar cancer seemd to be more independent of stage and especially nodal metastases compared with that for HPV-negative tonsillar cancers, where nodal metastases at the time of diagnosis are the most important prognostic variable. The positive prognosis was more pronounced in HPV-positive patients who are p16 positive than in patients who are p16 negative. The clinical outcomes after treatment with cisplatin and radiation therapy is also significantly better in patients with HPV-positive compared with HPV-negative tumors (2-year overall survival 87.9% versus 65.8%, $p < 0.001$; progression-free survival 71.8% versus 50.4%, $p < 0.001$; and local-regional failure 13.6% versus 24.8%, $p < 0.004$) [8]. As a summary most studies confirm that HPV is the most important independent prognostic factor in OSCC and HPV testing should be a routine part of clinical diagnostics and decision making in patients with OSCC.

Methods for HPV detection. There is no doubt about the importance of high risk HPV detection in OSCCs, however there is still no international agreement about the 'golden standard' of available molecular methods and their com-

binations. The detection of HPV E6 and E7 expression by PCR in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumors or cytologic specimens from fine-needle aspiration is the gold standard for classifying a tumor as HPV-positive, but is impractical for cancer diagnostics at this time. Quantitative E6 and E7 RNA PCR have very high accuracy and very high statistical significant association with prognostic parameters. Quantitative E6 and E7 DNA PCR have a very high level of accuracy but lower prognostic association with clinical outcome compared to E6 RNA PCR. Whilst HPV detection is possible in FFPE sections, the maximal diagnostic accuracy is found using fresh frozen tissue, but unfortunately not all laboratories are equipped properly to perform quantitative molecular methods on both FFPE and fresh tissues. Overall, the PCR-based assays have higher sensitivity with lower specificity owing to the presence of transcriptionally inactive viral DNA or cross-contamination of samples that may cause falsely positive results. Commercial ISH assays capable of detecting multiple high-risk HPV types have lower sensitivity but can be used to visualize the HPV genome specifically within tumor cell nuclei.

IHC staining for p16INK4A is an excellent surrogate marker for HPV infection, reflecting the functional effects of E7-induced inactivation of pRb. Some investigators have proposed p16INK4AIHC staining as an initial screen, followed by HPV detection with more specific assays in tumors that are p16 INK4AIHC positive [17,25,27].

REFERENCES

1. Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV. *Oral Oncology* 2009; 45 (6):486-491
2. Bunnell A, Pettit N, Reddout N, Sharma K, O'Malley S, Chino M, Kingsley K. Analysis of primary risk factors for oral cancer from select US states with increasing rates. *Tobacco Induced Diseases* 2010; 8:5.
3. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011; 29(32):4294-4301.
4. Charfi L, Jouffroy T, de Cremoux P, et al: Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome. *Cancer Lett.* 2008; 260:72-78.
5. Cruz IB, Snijders PJ, Steenbergen RD. et al. Age-dependence of human papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996; 32B(1):55-62.
6. Das BC, Sharma JK, Gopalakrishna V, Luthra UK. Analysis by polymerase chain reaction of the physical state of human papillomavirus type 16 DNA in cervical preneoplastic and neoplastic lesions. *J Gen Virol.* 1992; 73(Pt 9):2327-36.
7. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. 2007:1944-1956.
8. Fischer CA, Zlobec I, Green E, Probst S, Storck C, Lugli A, et al. Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? *Int J Cancer* 2010;126:1256-62.
9. Franceschi S, Muñoz N, Bosch XF, Snijders PJ, Wal-boomers JM. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5(7):567-75.
10. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):709-720.
11. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(9):709-20.
12. Gillison ML. Oropharynx Cancers and Potential Implications for Adolescent HPV Vaccination *J Adolesc Health* 2008; 43(4 Suppl): 52-60.
13. Giraldo P, Goncalves AK, Pereira SA, et al. Human papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2006; 126(1):104-106.
14. Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999; 7.
15. Herrero R, Catellsague X, Munoz N, et al. Multicentric case-control study of HPV and oral cancer; 20th International Papillomavirus Conference; October 4-9, 2002. Paris, France. 2002;66.
16. Hong AM, Grulich AE, Jones D. et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. *Vaccine* 2010; 28(19): 3269-3272.
17. Husnjak K, Grce M, Magdić L, Pavelić K: Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens. *J Virol Methods* 2000; 88(2):125-134.
18. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(2):467-75.
19. Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *The Journal of infectious diseases* 2004; 189(4):686-698.
20. Löning T, Ikenberg H, Becker J, Gissmann L, Hoepfer I, zur Hausen H. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol.* 1985; 84(5):417-20.
21. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *International journal of cancer* 2000; 89(3):300-304.

22. Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, et al. Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. *International Journal of Cancer* 2002; 102(2):152–158.
23. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L. et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*. 2009;125(2):362-366.
24. Niedobitek G, Pitteroff S, Herbst H, Shepherd P, Finn T, Anagnostopoulos I, Stein H. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in carcinomas of the palatine tonsil. *J Clin Pathol*. 1990; 43(11):918-21.
25. Pannone G, Rodolico V, Santoro A., Muzio L.L., Franco R., Botti G., Aquino G., Pedicillo MC., Cagiano S., Campisi G., Rubini C., Papagerakis S., De Rosa G., Tornesello ML, Buonaguro FM, Staibano S, Bufo P. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization *Infectious Agents and Cancer* 2012, 7:4.
26. Ramanakumar AV, Goncalves O, Richardson H, Tellier P, Ferenczy A, Coutlee F, Franco EL. Human papillomavirus (HPV) types 16, 18, 31, 45 DNA loads and HPV-16 integration in persistent and transient infections in young women. *BMC Infectious Diseases* 2010;10: 326.
27. Schache AG, Filia A, Terence J, Sheard J, Woolgar JA, Helliwell TR, Triantafyllou A, Robinson M, Sloan P, Harvey-Woodworth C, Sisson D, Richard Sh. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res* 2011; 17:6262-6271.
28. Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, et al. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope* 1998; 108(7):1098-1103.
29. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*. 1983; 12(6):418-24.
30. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol*. 2005; 32 Suppl 1:59-66.
31. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004; 57(5):449-55.
32. Turner DO, Williams-Cocks ShJ, Bullen R, Catmull J, Falk J, Martin D, Mauer J, Barber AE, Wang RC, Gerstenberger ShL, Kingsley K. High-risk human papillomavirus (HPV) screening and detection in healthy patient saliva samples: a pilot study *BMC Oral Health* 2011;11:28.
33. van Houten VM, Snijders PJ, van den Brekel MW, Kummer JA, Meijer CJ, van Leeuwen B, Denkers F, Smeele LE, Snow GB, Brakenhoff RH. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *International Journal of Cancer* 2001; 93(2):232–235.

SUMMARY

THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (REVIEW)

Gogilashvili K., Shonia N., Burkadze G.

Iliia University, Institute of Medical Research; Tbilisi State Medical University, Georgia

This article reviews the role of human papilloma virus (HPV) in oral squamous cell carcinomas (OSCCs), including the history, epidemiology, risk factors, molecular biology of oral HPV infection, and the prognostic role of HPV detection in patients with OSCC. The review showed that HPV is involved in the pathogenesis OSCCs; it determines the prognosis and modulates treatment response. Studies show a link between HPV and mouth cavity carcinoma: HPV preferentially infects the pre-cancer cells of the oropharynx; HPV prevalence is higher in pre-cancerous and cancerous oropharyngeal lesions. These may eventually develop into oropharyngeal cancer. It has been suggested the necessity of testing for papilloma virus in healthy and in individuals with different risk factors to identify whether a high-risk type of HPV is present.

Keywords: oropharyngeal carcinoma, HPV.

РЕЗЮМЕ

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ПОЛОСТИ РТА (ОБЗОР)

Гогилашвили К.Т., Шония Н.Г., Буркадзе Г.М.

Государственный университет Ильи, Институт медицинских исследований; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В обзорной статье представлена эпидемиология, риск-факторы, молекулярная биология вируса папилломы человека (ВПЧ), а также его роль в развитии и прогнозе плоскоклеточной карциномы полости рта. Анализ литературы показал, что ВПЧ вовлечён в патогенный процесс при плоскоклеточной карциноме полости рта; ВПЧ определяет прогноз и влияет на результаты лечения. Исследования показали наличие связи между ВПЧ и карциномой полости рта. Установлено, что ВПЧ, прежде всего, инфицирует предопухолевые клетки орофарингеальной области; наибольшее количество ВПЧ обнаружено в предопухолевых и опухолевых повреждениях, что может вызвать плоскоклеточный рак орофарингеальной

области. Результаты исследования указывают на необходимость тестирования как здоровых лиц, так и лиц с различными риск-факторами для своевременного выявления ВПЧ.

რეზიუმე

ადამიანის პაპილომა ვირუსის ეტიოლოგიური როლი პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარებაში (მომხილვა)

ქ. გოგილაშვილი, ნ. შონია, გ. ბურკაძე

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო კვლევის ინსტიტუტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

სტატიაში მოყვანილია ადამიანის პაპილომა ვირუსის (HPV) ეპიდემიოლოგია, რისკ-ფაქტორები,

მოლეკულური ბიოლოგია, ასევე, განხილულია მისი როლი პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარებაში. ლიტერატურის ანალიზმა ცხადჰყო, რომ HPV ჩართულია პათოლოგიურ პროცესში პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის დროს; HPV განსაზღვრავს პროგნოზს და გავლენას ახდენს მკურნალობის შედეგებზე.

კვლევის შედეგების საფუძველზე გამოვლინდა კავშირი HPV-სა და პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომას შორის. ვინაიდან HPV-დადებით პირებს აქვთ ოროფარინგული სიმსივნის განვითარების გაცილებით მაღალი რისკი, ხოლო უკვე განვითარებული დაავადების შემთხვევაში მკურნალობის მეთოდები, ასევე, დამოკიდებულია რისკ-ფაქტორებზე (თამბაქო, ალკოჰოლი), აუცილებელია გამოიყოს მაღალი, საშუალო და დაბალი რისკის მქონე ქვეჯგუფები ყველა დასახელებული ეტიოლოგიური ფაქტორის გათვალისწინებით.

ФОРМИРОВАНИЕ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Железнякова Н.М.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Длительный хронический рецидивирующий характер большинства неинфекционных воспалительных заболеваний внутренних органов связан с включением в патологический процесс иммунной системы, а развитие осложнений – с формированием аутоиммунных реакций. Изменения в иммунной системе – системе антигенного гомеостаза – связаны с развитием вторичного иммунодефицита, накоплением в крови антител и иммунных комплексов, фиксация которых на клеточной мембране обуславливает на начальном этапе вовлечение органов-мишеней, а в последующем и других органов и систем [1,3]. Такая патогенетическая последовательность, когда аутоиммунные реакции выходят на первый план в механизмах реализации патологического процесса, формирует замкнутый круг и обеспечивает его непрерывность. И хотя на современном этапе в терапии многих заболеваний внутренних органов достигнуты значительные успехи и разработаны довольно эффективные методы лечения, остановить прогрессирование патологического процесса в большинстве случаев не представляется возможным.

Таким образом, последовательность и полнота включения отдельных звеньев иммунной системы, а также формирование прочных связей, которые далеко не всегда являются физиологическими, обеспечивают хронизацию патологии.

Быстрота и полнота формирования таких изменений закономерно нарастает при коморбидных состояниях, что связано с «наложением» и, тем самым, усилением нагрузки на основные системы гомеостаза - иммунную, эндокринную, ЦНС - и в конечном итоге обеспечивает прогрессирование заболеваний [4,5]. Среди таких заболеваний в первую очередь рассматривают социально-значимые болезни, влияющие как на качество жизни больных, так и общую инвалидизацию и смертность населения. К таким неблагоприятным тандемам относят хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и хронический панкреатит (ХП). Их частое сочетание обусловлено действием целого ряда общих этиологических факторов, таких как табакокурение,

употребление алкоголя, вирусная инфекция и других. При этом направленность механизмов патогенеза также имеет общие закономерности – нарушения в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, электролитных и иммунных взаимодействий, липидном и белковом обменах и ряд других патологических сдвигов.

В подтверждение вышесказанного следует отметить, что по данным экспертов ВОЗ, несмотря на достигнутые значительные успехи в лечении ХОЗЛ, это практически единственное неинфекционное заболевание, смертность при котором продолжает расти [7]. И если за последние 15 лет этот показатель увеличился более чем в 1,5 раза, то в ближайшие 10 лет ожидается его прирост до 30%, что объясняют прогрессирующим увеличением числа курильщиков во всех странах мира, а также экологическими проблемами, связанными с постоянно нарастающими темпами индустриализации [6,7].

В тоже время, значительная распространенность ХП связана с увеличением количества населения, употребляющего алкогольные напитки, суррогаты, продукты питания с повышенным содержанием нитратов, приростом патологии гепато-билиарного тракта и рядом других факторов. При этом распространенность ХП составляет от 26 случаев на 100 тыс. населения в Европе и США, до 114-200 случаев – в Индии [2].

Таким образом, такая распространенность ХОЗЛ и ХП уже сама по себе является предиктором их сочетанного течения, а общие факторы риска обеспечивают патогенетические взаимодействия.

Целью исследования явилось определение механизмов реализации аутоиммунных процессов у больных с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита.

Материал и методы. Обследовано 79 больных ХОЗЛ

в возрасте $44,7 \pm 4,9$ лет, длительностью заболевания от 3 до 23 лет. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины - 58 (73,4%) со стажем курения в среднем по группе $17,4 \pm 3,7$ пачка/лет. Диагноз ХОЗЛ верифицировали с учетом классификации по стадиям, в основу которой положены показатели функции внешнего дыхания. Основная группа была представлена 47 пациентами с ХОЗЛ, у которых на предыдущих этапах лечения был диагностирован ХП, продолжительность анамнеза которого колебалась от 2 до 21 года. 32 пациента с изолированным течением ХОЗЛ составили группу сравнения. Контрольную группу представили 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Определение функциональной активности фагоцитирующих клеток периферической крови проводилось в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) - спонтанным и стимулированным липополисахаридом по методу В. Park. Выраженность синдрома эндотоксикоза оценивали по уровню молекул средней массы (МСМ), путем осаждения их из плазмы крови.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». При этом выполнялось вычисление средних величин (M), их ошибки (m), различия в показателях считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что у больных изолированным течением ХОЗЛ повышено содержание МСМ до $(0,73 \pm 0,07)$ ед. опт. плотности, что в 1,3 раза превышает показатели контроля и свидетельствует о развитии синдрома эндогенной интоксикации. Его формирование было обусловлено значительным увеличением гидрофобной фракции МСМ, показатели которой в 2,8 раза превышали контрольные величины ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1. Содержание МСМ и их фракций у больных ХОЗЛ

Исследуемые показатели	Группа сравнения (n=32)	Группа контроля (n=20)
МСМ (общие), ед. опт. плотности	$0,73 \pm 0,07^*$	$0,56 \pm 0,06$
Гидрофобные, ед. опт. плотности	$0,39 \pm 0,05^*$	$0,14 \pm 0,03$
Гидрофильные, ед. опт. плотности	$0,34 \pm 0,04^*$	$0,42 \pm 0,04$

примечание: * - достоверность различий по отношению к показателям контроля ($p < 0,05$).

У пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и ХП содержание МСМ составило $0,89 \pm 0,05$ ед. опт. плотности, что в 1,6 раза превышало величины контроля ($p < 0,05$).

При этом также определялось повышение содержания МСМ гидрофобной природы в 4,1 раза по отношению к значениям здоровых лиц (таблица 2).

Таблица 2. Содержание МСМ и их фракций у больных ХОЗЛ и ХП

Исследуемые показатели	Основная группа (n=47)	Группа контроля (n=20)
МСМ (общие), ед. опт. плотности	$0,89 \pm 0,05^*$	$0,56 \pm 0,06$
Гидрофобные, ед. опт. плотности	$0,57 \pm 0,05^*$	$0,14 \pm 0,03$
Гидрофильные, ед. опт. плотности	$0,32 \pm 0,03^*$	$0,42 \pm 0,04$

примечание: * - достоверность различий по отношению к показателям контроля ($p < 0,05$)

Состав гидрофобной фракции пула МСМ неоднороден и может быть представлен фосфолипидами, холестерином, свободными жирными кислотами, триглицеридами и другими молекулами, которые в плазме крови, в основном, циркулируют в виде комплексов с альбуминами и липопротеинами низкой плотности [1,3]. Связывание МСМ с белками придает им свойства гаптенных, инициируя поглощение их иммунокомпетентными клетками, что, в итоге, оказывает модулирующее влияние на иммунную систему.

Из всего пула МСМ, именно гидрофобные продукты деградации белка обладают наиболее значимым повреждающим действием: связываясь с мембранами клеток крови и внутриклеточными белками, приводят к изменению их структуры, повышению проницаемости мембран, ингибируют ферментную активность. Значительное влияние они оказывают на функциональную активность фагоцитирующих клеток: приводят к декомпенсации их функции, несостоятельности

формировать адекватный функциональный ответ на микробные антигены. Изменение активности внутриклеточных микробицидных ферментов в этих клетках обуславливает нарушение процессов фагоцитоза, что на более поздних стадиях заболевания приводит к усугублению эндогенной интоксикации. При этом развивающаяся моноцитарная дисфункция приводит к нарушениям в системе презентации антигенов для иммунокомпетентных клеток, тем самым обеспечивая формирование аутоиммунных реакций у данной категории больных.

При исследовании функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в НСТ-тесте у больных ХОЗЛ установлено достоверное повышение данных значений по отношению к показателям здоровых лиц (таблица 3). При этом дополнительная стимуляция липополисахаридом приводила к значительному снижению показателей активности фагоцитирующих клеток.

Таблица 3. Показатели функциональной активности фагоцитирующих клеток в НСТ-тесте у больных ХОЗЛ

Исследуемые показатели	Группа сравнения (n=32)	Группа контроля (n=20)
Нейтрофильные гранулоциты		
Спонтанный НСТ-тест, %	13,4±0,2*	10,3±0,2
Индукцированный НСТ-тест, %	9,1±0,2*	12,7±0,3
Моноциты		
Спонтанный НСТ-тест, %	17,3±0,4*	11,3±0,3
Индукцированный НСТ-тест, %	7,2±0,3*	12,2±0,5

примечание: * - достоверность различий по отношению к показателям контроля ($p < 0,05$)

У больных с сочетанным течением ХОЗЛ и ХП при исследовании функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов установлено значительное повышение показателей спонтанного теста - данные значения превышали референтные в

1,8 и 1,6 раз соответственно (таблица 4). В тоже время дополнительная стимуляция приводила к угнетению функции фагоцитирующих клеток относительно значений здоровых лиц в 1,4 и 2 раза соответственно.

Таблица 4. Показатели функциональной активности фагоцитирующих клеток в НСТ-тесте у больных ХОЗЛ и ХП

Исследуемые показатели	Основная группа (n=47)	Группа контроля (n=20)
Нейтрофильные гранулоциты		
Спонтанный НСТ-тест, %	18,7±0,7*	10,3±0,2
Индукцированный НСТ-тест, %	8,8±0,4*	12,7±0,3
Моноциты		
Спонтанный НСТ-тест, %	18,5±0,5*	11,3±0,3
Индукцированный НСТ-тест, %	6,2±0,2*	12,2±0,5

примечание: * - достоверность различий по отношению к показателям контроля ($p < 0,05$)

Спонтанный НСТ-тест отражает общую фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, в то время как индукцированный тест характеризует их

потенциальную возможность активации кислородзависимой фазы фагоцитоза.

Увеличение показателей спонтанного НСТ-теста рассматривается как маркер изменения гомеостаза организма и нарушения реактивности иммунокомпетентных клеток. Сниженные показатели индуцированного НСТ-теста нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов свидетельствуют о незавершенности фагоцитоза, что клинически подтверждается длительным торпидным течением фазы обострения заболевания

Выводы. У больных ХОЗЛ обострение патологического процесса в бронхолегочной системе приводило к формированию синдрома эндогенной интоксикации, возникновение которого было обусловлено как повышением общего уровня МСМ, так и перераспределением их составляющих в сторону увеличения гидрофобной фракции. В условиях коморбидности, наличие сопутствующего ХП значительно усугубляло выраженность данного синдрома, что можно рассматривать как один из дополнительных факторов прогрессирования патологии.

Патологическое влияние ХОЗЛ проявлялось функциональной дисрегуляцией нейтрофильных гранулоцитов в ответ на антигенную стимуляцию: имело место формирование фагоцитарной недостаточности, выражавшееся снижением реактивности с неадекватным ответом на микробные агенты. Расстройства в системе презентации антигенов для иммунокомпетентных клеток проявлялось угнетением функциональной активности моноцитов и отражало нарушение механизмов регуляции иммунного ответа с формированием готовности к развитию иммунных реакции. В случае сочетанной патологии данный патогенетический механизм приобретает наибольшее значение, что можно рассматривать как один из факторов развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие. 4-е изд., доп. К.: Полиграф плюс. 2010:547.
2. Савустьяненко А.В. К вопросу о хроническом панкреатите. Новости медицины и фармации 2011; 8 (387):14-15.
3. Шано В.П., Кучер Е.А. Синдром эндогенной интоксикации. Острые и неотложные состояния в практике врача 2011; 1(25):35-41.
4. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология 2007; 2:5-9.
5. Chatila W.M., Thomashow B.M., O.A. Minai Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2008;5:549-555.
6. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from URL: <http://www.goldcopd.org/>.
7. World Health report. World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.

SUMMARY

FORMATION OF AUTOIMMUNE REACTIONS IN PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS

Zhelezniakova N.

Kharkov State Medical University, Ukraine

The article highlights some pathogenetic mechanisms of autoimmune reactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis. It is proved that the presence of concomitant chronic pancreatitis exacerbates the syndrome of endogenous intoxication and accompanied by development of phagocytic cells decompensation, which leads to disruption of regulatory mechanisms of both cellular and humoral immune responses. This fact allows us to consider the presence of concomitant chronic pancreatitis in patients with COPD as a prognostically unfavorable factor.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, autoimmune reactions.

РЕЗЮМЕ

ФОРМИРОВАНИЕ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Железнякова Н.М.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Обследовано 79 больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в возрасте 44,7±4,9 лет и длительностью заболевания от 3 до 23 лет. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины - 58 (73,4%) со стажем курения в среднем по группе 17,4±3,7 пачка/лет. Диагноз ХОЗЛ верифицировали с учетом классификации по стадиям, в основу которой положены показатели функции внешнего дыхания. Основная группа была представлена 47 пациентами с ХОЗЛ, у которых на предыдущих этапах лечения был диагностирован ХП, продолжительность анамнеза которого колебалась от 2 до 21 года. 32 пациента с изолированным течением ХОЗЛ составили группу сравнения. Контрольную группу представили 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста. Определение функциональной активности фагоцитирующих клеток периферической крови проводилось тестом восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) - спонтанным и стимулированным липополисахаридом по

методу В. Park. Выраженность синдрома эндотоксикоза оценивали по уровню молекул средней массы (МСМ), путем осаждения их из плазмы крови.

Доказано, что наличие сопутствующего хронического панкреатита усугубляет проявления синдрома эндотоксикоза и сопровождается развитием декомпенсации функции фагоцитирующих клеток, что приводит к нарушению механизмов регуляции как клеточных, так и гуморальных реакций иммунитета. Данное обстоятельство позволяет рассматривать наличие сопутствующего хронического панкреатита у пациентов с ХОЗЛ как прогностически неблагоприятный фактор.

რეზიუმე

აუტოიმუნური რეაქციების ფორმირება ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით და თანდართული ქრონიკული პანკრეატიტით დაავადებულთა შორის

ბ. ჯელეზნიაკოვა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

გამოკვლეულია 79 ავადმყოფი ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით (ფქოდ), (ასაკი – 44,7±4,9 წელი), ავადმყოფობის ხანგრძლივობით 3-დან 23 წლამდე. გამოკვლეულთა შორის ჭარბობდნენ მამაკაცები – 58 (73,4%), სივარეტის

მოწევის საშუალო სტაჟით 17,4±3,7 კოლოფი/წელი. ფქოდ-ის დიაგნოზი ვერიფიცირდებოდა სტადიებად კლასიფიცირების გათვალისწინებით, რომლის საფუძველი გარეგანი სუნთქვის ფუნქციის მანევრებლებია. ძირითად ჯგუფში გაერთიანდა 47 პაციენტი ფქოდ-ით, რომელთაც მკურნალობის წინა ეტაპებზე დაუდგინდა ქრონიკული პანკრეატიტი, ანამნეზის ხანგრძლივობით 2-დან 21 წლამდე. 32 პაციენტმა ფქოდ-ის იზოლირებული მიმდინარეობით შეადგინა შესადარებელი ჯგუფი. საკონტროლო გჯუფში გაერთიანდა იგივე სქესისა და ასაკის 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი. პერიფერიული სისხლის ფაგოციტური უჯრედების ფუნქციური აქტივობა განისაზღვრებოდა ნიტროლურჯი ტეტრაზოლის აღდგენის ტესტით – სპონტანური და ლიპოპოლისაქარიდებით სტიმულირებული В. Park-ის მეთოდით. ენდოტოქსიკოზის სინდრომის გამოხატვის ხარისხი ფასდებოდა მოლეკულების საშუალო მასის დონით პლაზმიდან მათი გამოყოფის გზით.

დადგენილია, რომ ქრონიკული პანკრეატიტის არსებობა ამძიმებს ენდოტოქსიკოზის სინდრომის გამოვლინებას და მას თან ერთვის ფაგოციტური უჯრედების ფუნქციის დეკომპენსაციის განვითარება, რაც იწვევს იმუნიტეტის როგორც უჯრედული, ასევე ჰუმორული რეაქციების სარეგულაციო მექანიზმების დარღვევას. ეს გარემოება იძლევა საფუძველს, რომ ქრონიკული პანკრეატიტის თანდართულობა ფქოდ-ით დაავადებული პაციენტებში შეფასდეს პროგნოზულად არასაიმედო ფაქტორად.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ADIPOR1 С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Колесникова Е.В.

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков, Украина

Фено- и генотипические особенности обуславливают несбалансированную активность про- и антиатерогенных факторов, что предопределяет повышенную восприимчивость к атеросклерозу. Несмотря на небольшое количество исследований и их противоречивые результаты, полагают, что ведущую роль в модуляции ответа сосудистой стенки на «атерогенное» повреждение играет генетический фактор. Адипонектин признан одним из антиатерогенных посредников, на котором сконцентрирован последние годы научный интерес. Адипонектин занимает особое место среди известных адипокинов, являясь единственным обладателем антиатерогенного эффекта [1,2].

В последние годы были определены полиморфизмы гена адипонектина. Показана их связь с низкими концентрациями адипонектина, инсулинорезистентностью (ИР) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Реализация подобных эффектов возможна посредством действия рецепторов адипонектина на периферические ткани - ADIPOR1, ADIPOR2 [4].

Исходя из того, что неалкогольная жировая болезнь печени на сегодняшний день рассматривается как каскад метаболических событий, в основе которых лежит инсулинорезистентность, целью исследования явилось изучить наличие связи между генетической

изменчивостью в локусе rs 1342387 ADIPOR1 и возникновением сердечно-сосудистых заболеваний на основе анализа степени кардиоваскулярного риска у больных неалкогольной жировой болезнью печени.

Материал и методы. Обследовано 108 пациентов в возрасте 40-62 лет (средний возраст $42,8 \pm 3,6$ года) с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что было подтверждено клинико-инструментальными методами исследования. Все пациенты были распределены согласно шкале SCORE на группы высокого, умеренного и низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Обязательным критерием включения в исследование являлось наличие таких факторов риска как ожирение (ИМТ не менее 30 кг/м^2), СД-2, АГ, дислипидемии. Все обследованные больные не злоупотребляли алкоголем (потребление $< 50 \text{ г}$ этанола/неделю для мужчин, $< 30 \text{ г}$ этанола/неделю для женщин в течение последнего года); не имели признаков хронического вирусного гепатита, ассоциируемого с HBV-, HCV-, HDV-инфекцией; аутоиммунного, лекарственного и наследственно-обусловленного гепатита. Со стороны сердечно-сосудистой системы - перенесенный острый инфаркт миокарда, инсульт, операции на коронарных артериях в анамнезе - являлись критериями исключения из данного исследования. Контрольную группу составили 40 добровольцев без НАЖБП сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми пациентами.

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов D1Atom™ DNA Prep Rer 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Методической основой генотипирования являлась тетрапраймерная полимеразная цепная реакция с использованием двух внутренних - AD1 387 F : 5'- TCC TTT GGG TAG ACA CCT GGT AG -3' AD1 387 R : 5'- GAA AGAGCC AGG AGAAGC TGA GG -3'; и двух внешних аллель-специфичных праймеров: AD1 387 R g 320 : 5'- AAA GGG AAT GTG TAC ACT TTG AC-3', AD1 387 F a 220 : 5'-TCT CTG ATT CAA AAA CAT CAA CCA -3'. Метод позволяет амплифицировать фрагменты ДНК различной длины, соответствующие альтернативным аллелям. Каждый внешний праймер в сочетании с соответствующим ему внутренним праймером инициирует амплификацию аллель-специфичных фрагментов (1+3 -320 н.п.- норма и 2+4 - 220 н.п.- мутация).

Дизайн олигонуклеотидных праймеров для проведения полимеразной цепной реакции осуществлялся посредством программы Vector NTI ("Invitrogen") и информационного ресурса NCBI.

В данной работе ПЦР последовательности гена ADIPOR2 1342387 проводилась в автоматическом ре-

жиме на термоциклерах «Терцик» («ДНК-технология»), «GeneAmp® 9700» с 96-ячеечным блоком («Applied Biosystems») с использованием коммерческого набора реактивов GenePak@ PCR Core «ИзоГен» в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя. Фиксирование результатов проводилось посредством стандартной гель-документирующей системы с использованием программного обеспечения Vitran Photo.

Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) проводили по стандартной методике на ультразвуковой диагностической системе «Phillips IU», США.

Для оценки функционального состояния печени проводилось исследование белкового, пигментного, ферментативного обменов по стандартным общепринятым методикам. У всех пациентов ферментативным методом на автоанализаторе «Humalyser» (фирма «Human», Германия) определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W. T. с учетом измерения показателя в ммоль/л: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,22)$. Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, при помощи набора-реактивов «DRG» (США).

Для статистической обработки данных использовался пакет программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.0. На первом этапе расчета были получены дискриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественной шкале. Такими характеристиками являются: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки. Распределения всех анализируемых количественных показателей достоверно отличались от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), поэтому в тексте дальнейшего изложения для их характеристики преимущественно использовались медиана (50-й процентиль) и 25-й и 75-й процентиля (верхний и нижний квартили). Для описания качественной вариации традиционно использовали частоту встречаемости признака. Для исследования влияния независимой переменной на зависимую применялись непараметрические аналоги дисперсионного анализа - критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест. Для получения достоверности различий между группами, представленными альтернативной вариацией, использовался точный метод Фишера.

Результаты и их обсуждение. Распределение частот аллелей полиморфного маркера ADIPOR1 (rs 1342387)

показал, что у пациентов НАЖБП аллель G встречался в 83,33% случаев против 92,31% исследуемых без НАЖБП ($\chi^2=3,52$; $p=0,06$). При этом аллель A превалировал в группе НАЖБП – 65,69% в сравнении с 46,1% в группе контроля ($\chi^2=29,3$; $p=0,0000$).

Анализируя связь полиморфного гена ADIPOR1 (rs 1342387) с кардиоваскулярным риском (КВР) у

пациентов НАЖБП, удалось выявить, что носители G аллеля достоверно чаще имеют умеренный и высокий КВР – 88,89% и 81,40%, соответственно, $p=0,002$, в то время как аллель A встречался чаще у пациентов с низким кардиоваскулярным риском (КВР) – 71,43%, в сравнении с группами пациентов с умеренным (64,43%) и высоким (65,12%) КВР, $p=0,0005$, таблица 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ распределения аллелей полиморфного маркера rs 1342387 гена ADIPOR1 в зависимости от КВР

Степень КВР	Частота G аллеля	
	G -	G +
низкая	28,57%	71,43%
умеренная	11,11%	88,89%
высокая	18,60%	81,40%
$p=0,002$, критерий $\chi^2 7,63$		
Степень КВР	Частота A аллеля	
	A -	A +
низкая	28,57%	71,43%
умеренная	35,56%	64,44%
высокая	34,88%	65,12%
$p=0,0005$, критерий $\chi^2 19,63$		

Учитывая, более высокую частоту встречаемости G аллеля у пациентов НАЖБП с более высокой градацией КВР для подтверждения существующей взаимосвязи между полиморфным маркером ADIPOR1 и клинико-инструментальными маркерами КВР, нами

были оценены значения общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициента атерогенности (КА), а также ТКИМ в зависимости от генотипа ADIPOR1 (rs 1342387), таблица 2.

Таблица 2. Характеристика содержания показателей липидограммы и ТКИМ у больных НАЖБП в зависимости от генотипов

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. отклон.
GG							
ТКИМ	0,87	0,89	0,61	1,14	0,84	0,94	0,13
ОХС	5,74	5,64	4,15	7,57	5,14	6,33	0,81
ТГ	2,16	2,09	0,33	4,53	1,29	2,96	1,05
ЛПОНП	0,96	0,86	0,15	2,04	0,58	1,34	0,47
КА	3,79	3,44	1,49	6,88	2,54	5,73	1,59
GA							
ТКИМ	0,83	0,83	0,57	1,12	0,73	0,93	0,13
ОХС	5,57	5,69	0,98	7,46	4,85	6,32	1,18
ТГ	1,82	1,67	0,79	4,83	1,14	2,15	0,86
ЛПОНП	0,79	0,75	0,35	1,69	0,51	0,96	0,34
КА	3,60	3,33	1,00	9,73	2,51	4,21	1,56
AA							
ТКИМ	0,83	0,87	0,60	1,09	0,67	0,97	0,15
ОХС	5,56	5,21	2,93	7,39	5,03	6,50	1,14
ТГ	1,55	1,46	0,30	2,69	1,00	2,05	0,65
ЛПОНП	0,70	0,66	0,13	1,21	0,45	0,90	0,29
КА	3,49	2,93	1,46	10,33	2,21	3,99	2,07

Концентрации липидограммы и ТКИМ у пациентов НАЖБП отличались в зависимости от генотипа ADIPOR1 rs 1342387. Более высокие показатели ОХС, ТГ, ЛПОНП и ТКИМ отмечались у пациентов с GG генотипом, при этом достоверно превышая аналогичные показатели носителей GA и AA генотипов. Достоверность различий (p) изучаемых показателей у больных НАЖБП в зависимости от генотипов полиморфного маркера rs 1342387 гена ADIPOR1 согласно критерию Краскела-Уоллиса составила для ТКИМ 0,0019, для ТГ – 0,0000, для ЛПОНП – 0,0000, для КА – 0,017.

Полученные данные позволили выделить генетически детерминированные группы пациентов НАЖБП с разной степенью КВР.

Нами показано, что пациенты НАЖБП, являющиеся носителями G аллеля ADIPOR1 rs 1342387, в сравнении с носителями A аллеля, имеют потенциально более высокую степень КВР.

Роль генетических факторов в развитии НАЖБП и ассоциированных с ней состояний долгое время оставалась неизвестной. Предпринимались попытки изучения влияния полиморфизма ADIPOR1 на риск ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Анализ различных этнических групп показал генетическую изменчивость в локусе ADIPOR1 как модулятора ССЗ у пациентов с СД-2 [3].

Проведенное исследование подтвердило важную роль ADIPOR1 в формировании КВР у пациентов НАЖБП, по-видимому, осуществляемую благодаря эффектам рецептора адипонектина в печени.

Выводы

1. У пациентов НАЖБП SNP (1342387) в ADIPOR1 связан в значительной степени с кардиоваскулярным риском.
2. Пациенты НАЖБП, являющиеся носителями G аллеля ADIPOR1 rs 1342387, в сравнении с носителями A аллеля, имеют потенциально более высокую степень КВР.
3. Показатели липидограммы, толщины интима-медиа имеют проатерогенный характер у пациентов НАЖБП носителей G генотипа полиморфного гена rs 1342387 ADIPOR1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gastaldelli A., Kozakova M., Nilsson K. Fatty Liver Is Associated with Insulin Resistance, Risk of Coronary Heart Disease, and Early Atherosclerosis in a Large European Population. *Hepatology* 2009; 49: 1537-1544.
2. Schindhelm R.K., Dekker J.M., Nijpels G. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 391-396.

3. Soccio T. Zhang Y.-Y., Simonetta B. et al. Common Haplotypes at the Adiponectin Receptor 1 (*ADIPOR1*) Locus Are Associated With Increased Risk of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2763–2770.

4. Targher G., Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191:235-240.

SUMMARY

RELATIONSHIP GENE POLYMORPHISM ADIPOR1 WITH CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Kolesnikova O.

GI "L.T. Malaya Therapy Institute of the NAMS Ukraine", Kharkov

The aim of the research was to study the link between the polymorphic gene ADIPOR1 and the development of cardiovascular risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It was found that the carriers of the G allele ADIPOR1 rs 1342387, compared with the carriers of the A allele have a potentially higher degree of cardiovascular risk. NAFLD carriers of the G genotype ADIPOR1 observed proatherogenic lipid profile and a significant increase in the thickness of the intima-media. The results confirm the modulation of genetic factors in the implementation of cardiovascular risk in patients with NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular risk, gene polymorphism ADIPOR1.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ADIPOR1 С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Колесникова Е.В.

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков, Украина

В статье представлены результаты собственных исследований, свидетельствующие о связи полиморфного гена ADIPOR1 с развитием кардиоваскулярного риска (КВР) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Показано, что носители G аллеля ADIPOR1 rs 1342387, в сравнении с носителями A аллеля, имеют потенциально более высокую степень КВР. У пациентов с НАЖБП носителей G генотипа ADIPOR1 наблюдается проатерогенный липидный профиль и

достоверное увеличение толщины комплекса интима-медиа. Полученные данные подтверждают модуляцию

генетических факторов в реализации кардиоваскулярного риска у больных НАЖБП.

რეზიუმე

გენი ADIPOR1-ის პოლიმორფიზმის კავშირი კარდიოვასკულურ რისკთან ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების მქონე პაციენტებში

ე. კოლესნოკოვა

უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის
ლ.ტ. მაღაიას სახ. თერაპიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია საკუთარი კვლევის შედეგები, რომლებიც ადასტურებენ პოლიმორფული გენი ADIPOR1-ის კავშირს კარდიოვასკულური რისკის განვითარებასთან ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების მქონე პაციენტებში. ნაჩვენებია, რომ ADIPOR1 G ალელის rs 1342387 მატარებელთ, A ალელის მატარებლებთან შედარებით, აქვთ კარდიოვასკულური რისკის პოტენციურად მაღალი ხარისხი. ღვიძ-

ლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების მქონე პაციენტებში ADIPOR1-ის G გენოტიპით აღინიშნება პროათეროგენული ლიპიდური პროფილი და ინტიმა-მედიის კომპლექსის სისქის სარწმუნო ზრდა. მიღებული მონაცემები ადასტურებენ გენეტიკური ფაქტორების მოდულაციას კარდიოვასკულური რისკის რეალიზებაში ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების მქონე პაციენტებში.

EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE (WHOQOL-BREF) AMONG METHADONE AND SUBOXONE SUBSTITUTION STATE PROGRAM PATIENTS AND HEALTHY VOLUNTEERS IN GEORGIA

Piralishvili G., Gamkrelidze I., Nikolaishvili N., Chavchanidze M.

Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi, Georgia

Quality-of-life (QOL) improvement is an extremely important goal and commonly used diagnostic and outcome measure in chronic illnesses, particularly Substance Use Disorders. QOL is defined as the subjective assessment of the impact of disease and treatment across the physical, psychological, social and somatic domains of functioning and well-being as well as everyday life activities [1].

An important question and an emerging area of research is the extent to which substance abuse affects QOL in itself, and how medical treatments including drug-addiction maintenance programs influence the drug-addicted patients' quality of life.

As a commonly used outcome measure in chronic illnesses QOL should be collected and reported immediately and regularly by clinicians at the beginning of addiction treat-

ment sessions, as a way of evaluating recovery progress and making decisions about continuing care [2].

It is the first attempt to assess the impact of opioid dependence and OST of State programs on the drug-addicted patients' quality of life in Georgia.

The aim of this pilot study was to evaluate QOL patients being treated with methadone and Suboxone in State-sponsored programs in Georgia.

Material and methods: The WHOQOL-BREF (26 questions) version was administered to patients in State substitution program and healthy volunteers to assess their overall function and life satisfaction in physical, mental, social health, and environment domains.

The WHO QOL- BREF is an abbreviated 26-item version of the WHO QOL-100 containing items that were extracted from the WHO QOL- 100 field trial data. Patients are instructed to keep in mind their “standards, hopes, pleasures and concerns” as they respond to each with a rating of 1 to 5.

Calculation of Domain scores: Domain scores for the WHOQOL-BREF were calculated by taking the mean of all items included in each domain and multiplying by a factor of four. These scores were then transformed to a 0-100 scale using the following formula: TRANSFORMED SCORE=(SCORE-4) x (100/16).

Data analyses were carried out using SPSS (Windows) Version 11.5.

Results and their discussion. 485 patients (309 from 6

Tbilisi and 176 from 5 regional centers) and 50 healthy controls (13 male, 37 female) were surveyed. Mean age was 40 (range-22-65; SD- 8.56) years.

Significant differences were observed between new admitted patients (0-3 month) and healthy controls by mean physical (47.5 vs. 51.94; CI 95%); psychological (55.0 vs. 60.50; CI 95%) and environmental (46.2 vs. 52.2; CI 95%) domains, but not by social relationships or regions. The Social domain scores were raised in accordance with time spent in treatment reaching a maximum improvement within 1-3 years (social- 72.8 vs. 67.7; CI 95%), further with few descending trends round the healthy people’s scores.

Main results for the General QOL, General Health and particular domain scores of QOL-BREF are shown in Table and at Figs. 1, 2.

Table. Main results for the General QOL, General Health

	1- Poor	2	3	4	5-Good	Total	Mean	Std. Dev.
General QOL	20 (4.12%)	43 (8.87%)	273 (56.29%)	121 (24.95%)	28 (5.77%)	485 (100%)	3,28	±0,821
General health	20 (4.12%)	105 (21.65%)	235 (48.45%)	107 (22.06%)	18 (3.71%)	485 (100%)	2,996	±0,87

It was expected that the healthy volunteers and patients' initial data would have been different (p<0.05). This finding proves that the drug abuse reduces the quality of life. Interestingly, it was not a difference in the social sphere. This may be a peculiarity of our country where drug addicts do not belong to a different/lower social stratum.

Significant positive changes in the social field during the 1-3 years of treatment are even higher than the healthy indicators. How we mentioned above, after 3 years treatment period these scores have a tendency to decrease close to the initial index. The original dynamics could be explained by changing lifestyle and should be the issue for the future research. Note that this is a subjective questionnaire.

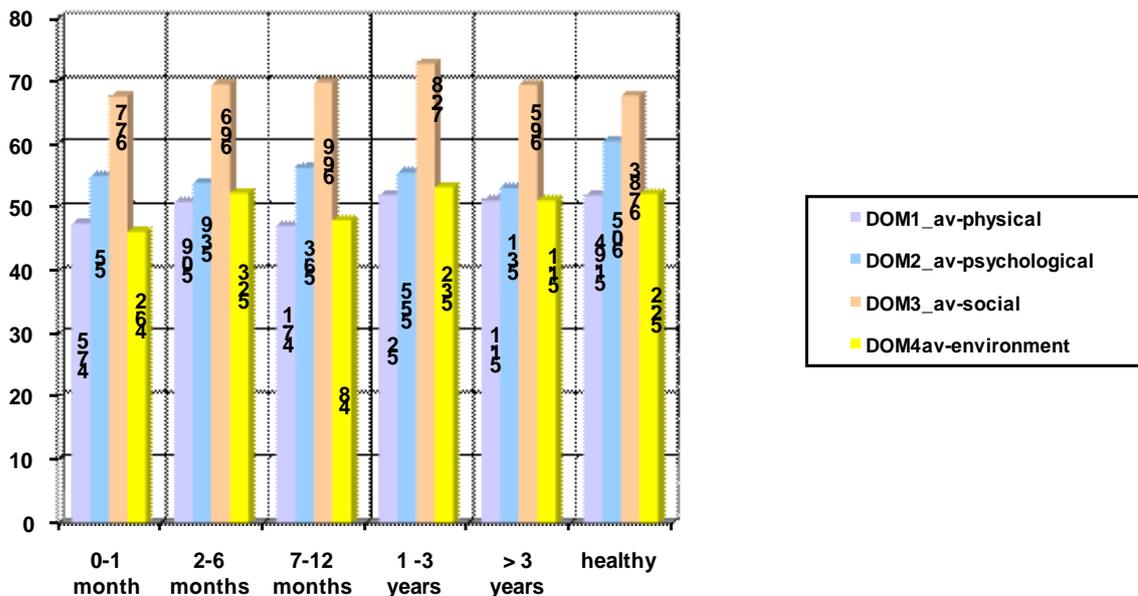


Fig. 1. Mean domain scores on a treatment course

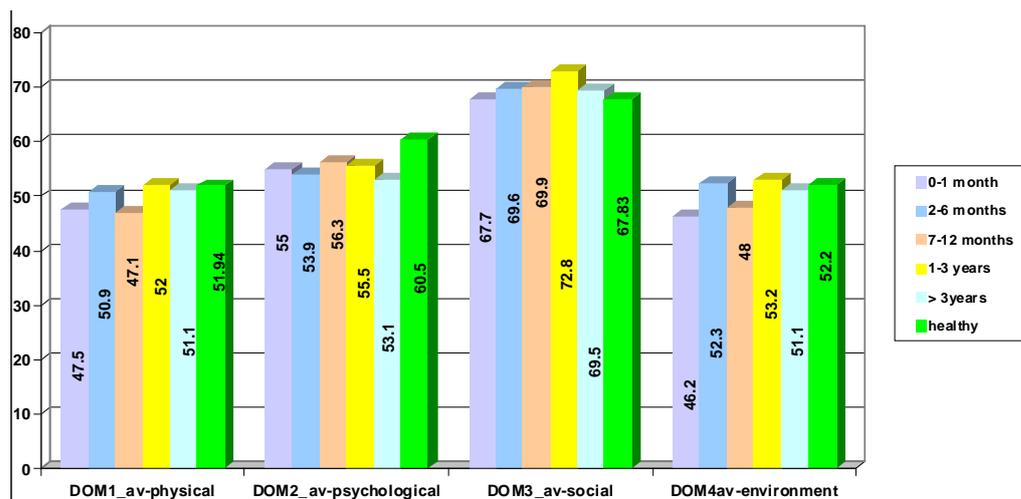


Fig. 2. Comparison of the mean scores by domains

Conclusions: These pilot data show decrements in QOL among patients entering maintenance treatment with improvements in the course of maintenance treatment. Additional studies with larger numbers of patients and controls are needed to confirm these findings.

REFERENCES

1. WHOQOL-BREF is posted at www.who.int/substance_abuse/research_tools/whoqolbref/en/.
2. McLellan Th, McKay JR., Forman R, Cacciola J, Kemp J. Reconsidering the evaluation of addiction treatment: from retrospective follow-up to concurrent recovery monitoring. *Addiction* 2005; 447-458.

SUMMARY

EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE (WHOQOL-BREF) AMONG METHADONE AND SUBOXONE SUBSTITUTION STATE PROGRAM PATIENTS AND HEALTHY VOLUNTEERS IN GEORGIA

Piralishvili G., Gamkrelidze I., Nikolaishvili N., Chavchanidze M.

Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi, Georgia

Aims - to evaluate QOL patients being treated with methadone and Suboxone in State-sponsored programs in Georgia.

The WHOQOL-BREF (26 questions) version was administered to patients in State substitution program and healthy volunteers to assess their overall function and life satisfaction in physical, mental, social health, and environment domains. Domain scores were calculated and converted to 4-20 and 0-100 scales, identical to the WHOQOL-100.

485 patients (309 from 6 Tbilisi and 176 from 5 regional

centers) and 50 healthy volunteers (13 male, 37 female) were surveyed. Significant differences were observed between new admitted patients (0-3 month) and healthy controls by mean physical (47.5 vs. 51.94; CI 95%); psychological (55.0 vs. 60.50; CI 95%) and environmental (46.2 vs. 52.2; CI 95%) domains, but not by social relationships or between Tbilisi and regions. The Social domain scores were raised in accordance with time spent in treatment reaching a maximum improvement within 1-3 years (social- 72.8 vs. 67.7; CI 95%), further with few descending tends round the healthy people's scores.

These pilot data show decrements in QOL among patients entering maintenance treatment with improvements in the course of maintenance treatment. It is possible that the increased indicators in social domain up to especially high level within the first 3 years is the result of subjective factors, with the subsequent return to healthy community level.

Keywords: quality of life, WHOQOL-BREF, methadone, suboxone, opioid substitution treatment.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ (WHOQOL-BREF) ПАЦИЕНТОВ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С МЕТАДОНОМ И СУБОКСОНОМ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ГРУЗИИ

Пиралешвили Г.Т., Гамкrelидзе И.А., Николаишвили Н.В., Чавчанидзе М.В.

Центр психического здоровья и профилактики наркомании, Тбилиси, Грузия

Цель - оценить качество жизни пациентов, которые участвуют в государственных программах заместительной терапии метадонном или с субоксоном в Грузии.

WHOQOL-BREF - короткая версия (26 вопросов) была предоставлена 485 пациентам (309 - из 6 центров Тбилиси, 176 - от 5 региональных центров) государственной программы заместительной терапии и 50 здоровым добровольцам (13 мужчин, 37 женщин) с целью оценки их общего функционирования и удовлетворенности жизненными показателями - физическими, умственными, социальными и окружающей средой. Оценка производилась в 4-20 и 0-100 шкалах, идентичных WHOQOL-100.

Существенные различия наблюдались между недавно подключенными пациентами (0-3 месяца) и здоровым контингентом контрольной группы по средним показателям физического (47.5 против 51.94; CI 95%) и психологического (55.0 против 60.50; CI 95%) состояний а также в области, относящейся к окружающей среде

(46.2 против 52.2; CI 95%), однако, не по социальным отношениями или между Тбилиси и регионами. Показатели оценки в социальной области возрастали в зависимости от длительности лечения, достигая максимального улучшения в течение 1-3 лет (72.8 vs 67.7; 95% CI), далее с небольшой тенденцией снижения к показателям здоровых людей.

Эти пилотные данные указывают на низкие показатели качества жизни пациентов, вступающих на заместительную поддерживающую терапию с последующими улучшениями показателей в ходе лечения. Возможно, что увеличение показателей в социальной области до особо высокого уровня в течение первых 3 лет - результат субъективных факторов; в последствии баллы возвратились к уровню здорового контингента.

რეზიუმე

მკურნალობის მიმდებლობისა და საჭიროებების შეფასება საქართველოს სახელმწიფო ჩანაცვლებით პროგრამებში

გ. ფირალიშვილი, ი. გამყრელიძე, ნ. ნიკოლაიშვილი, მ. ჭავჭავანიძე

ფსიქიკური ჯანმრთელობისა და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

მიზანი - საქართველოში სახელმწიფო ჩანაცვლებითი თერაპიის (მეთადონით ან სუბოქსონით) პროგრამის პაციენტების ცხოვრების ხარისხის შეფასება.

გამოკითხვა ჩატარდა სახელმწიფო ჩანაცვლებით პროგრამებში მყოფ 485 პაციენტს (309 თბილისის 6 ცენტრიდან, 176 - 5 რაიონული ცენტრიდან) და 50 პრაქტიკულად ჯანმრთელ მოხალისეს (13 კაცი, 37 ქალი) ცხოვრების ხარისხის კითხვარის მოკლე ვერსიით WHOQOL-BREF (26 კითხვა). კითხვარი მოიცავს შეკითხვებს ზოგადი ფუნქციონირებისა და ცხოვრების ხარისხის, ასევე, ფიზიკური, ფსიქიკური, სოციალური ჯანმრთელობის და გარემო პირობების შესახებ. შეფასდა ცალკეული სფერო და ქულები კონვერტირდა 4-20 და 0-100 შკალების შესაბამისად, რაც იდენტურია WHOQOL-100-ის.

მნიშვნელოვანი განსხვავებები დაფიქსირდა პროგრამაში ახლად ჩართულ პაციენტებსა (0-3 თვე)

და საკონტროლო ჯგუფს შორის ფიზიკური (47,5 vs. 51,94; CI 95%), ფსიქოლოგიური (55,0 vs. 60,50; CI 95%) და გარემოს (46,2 vs. 52,2; CI 95%) სფეროებში, და არა სოციალური ურთიერთობების ან თბილისის და რეგიონების მიხედვით. სოციალური სფეროს მაჩვენებლები უმჯობესდებოდა მკურნალობაში დაყოვნების შესაბამისად და მაქსიმალურ გაუმჯობესებას მიაღწია 1-3 წლის ფარგლებში (72.8 vs. 67.7; CI 95%), შემდგომ რამდენადმე დადამავალი ტენდენციით საკონტროლო კონტინგენტის ქულების ფარგლებში.

ჩანაცვლებით თერაპიაში ახლად ჩართული პაციენტების ცხოვრების ხარისხის მაჩვენებლები საკმაოდ დაქვეითებულია; მკურნალობის პროცესში ისინი უმჯობესდება. შესაძლებელია, რომ სოციალურ სფეროში ქულების ზრდა განსაკუთრებით მაღალ მაჩვენებლებამდე პირველი 3 წლის განმავლობაში სუბიექტური ფაქტორებითაა გამოწვეული; შემდგომში ქულები დაუბრუნდა ჯანმრთელი კონტინგენტის მაჩვენებლებს.

RISK FACTORS OF ASTHMA IN GEORGIAN SCHOOLCHILDREN

Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Gamkrelidze A.

Center for Allergy and Immunology Research, Tbilisi, Georgia

An estimated 300 million people have asthma worldwide; the prevalence has increased over the past 40 years among children in industrialized countries [5] and has increased more recently in some developing countries [2]. There is also a substantial (20- to 60-fold) world-wide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema, as shown by the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). In this study, the prevalence of current wheezing varied in schoolchildren from 33% to 2%, with declining prevalence from North to South, and from West to East in Europe [2]. Asthma is frequently described as an allergic disease, but this does not reflect the complexity of current evidence. The causation of asthma is poorly understood. Risk factors reported for asthma as a whole, and for atopic and non-atopic asthma vary between studies [6] and include sensitization to airborne allergens during infancy, history of atopic dermatitis or allergic rhinitis, maternal smoking during pregnancy, exposure of passive smoking, viral lower respiratory infections, air pollution, and various genetic polymorphisms [4].

All existing contemporary data are indicating a relatively low prevalence (less than 5%) of asthma in Georgia [2]. The

aim of this study, which was undertaken as part of ISAAC Phase II, was to assess some potential risk factors of asthma symptoms among schoolchildren in Georgia.

Material and methods. The study was conducted in Tbilisi according to ISAAC Phase-II guidelines. The details of the study population, design and procedures were described in detail elsewhere [10]. All 9-11 year-old children in the targeted schools in Tbilisi were invited to participate in the survey. The ISAAC Phase II questionnaire modules including questions about demographic characteristics, rhinitis, wheezing, eczema and risk factors were employed. The risk factors questionnaire included questions about gestational factors, feeding practices, family history of allergy, siblings, childhood infections, household conditions (heating, dampness, bedroom, etc.), animal contacts, tobacco smoke exposure for current time. The crude prevalence of symptoms of asthma was calculated by dividing the number of participants who responded affirmatively to a question by the number of those who answered the question. The association of different characteristics and exposures with current asthma symptoms was analyzed with univariate logistic regression analysis (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Table 1. Description of study population

Participation rate (n/N/%)	1036/1170/88.5%		
	n/N	Prevalence %	95% CI
Male	517/1036	49,9	45,6 – 54,2
Female	519/1036	50,1	54,4 – 45,8
University any parents	809/1018	79,5	77,0 – 82,0
Completed university (any parents)	697/1018	68,5	65,6 – 71,3
Ever had wheezing or whistling	367/996	36,8	33,9 -39,7
Ever had asthma	32/996	3,2	2,1 - 4,3
Parental asthma	69/1018	6,8	5,2 – 8,3
Parental allergy	345/1018	33,9	31,0 – 36,8
ETS at home at present inside	575/980	58,7	55,6 - 61,8
Symptoms in past year			
Current wheezing	90/974	9,2	7,4 -11,0
>= 4 asthma attacks	17/973	1,7	0,9 - 2,5
Severe wheeze limiting speech	11/963	1,1	0,5 - 1,7
Wheeze disturbs sleep	6/960	0,6	0,1 - 1,2
Exercise wheeze	35/961	3,6	2,4 - 4,8
Night cough	80/970	8,2	6,4 - 10,0

Results and their discussion. The description of study population (including sex distribution, parental education characteristics and prevalence of symptoms of asthma) is shown in Table 1. Age of participate children ranged between 9 and 11 yr. There were 517 boys and 519 girls with a male to female ratio of 49.9:50.1. The parental history of asthma was 6.8%. A history of any allergic disease (asthma, allergic rhinitis or atopic dermatitis) was noted in 33.9% of the parents. Exposure to passive smoking (ETS at home at present inside) was observed in 58.7% of the children.

The current wheezing was not associated with atopy (OR=1.21, 95% CI=0.63-2.35, p=0.562), which was defined as the positive skin prick test at least to one allergen. The presence of asthma symptoms was strongly associated with presence of symptoms of rhinoconjunctivitis (OR=8.60, 95% C=4.82-15.33, p=0.000) and eczema (OR=5.30, 95% CI=2.80-10.04, p=0.000). The logistic regression analysis revealed family history of asthma (OR=4.06, 95% CI=2.22-7.41, p=0.000) and allergy (OR=2.86, 95% CI=1.85-4.45, p=0.000) and dampness/molds on the wall (OR=2.15, 95% CI=1.21-3.50, p=0.008) as significant risk factors (Table 2).

Table 2. Association between wheezing and risk factors

Factors	OD (95% CI)	p-value
Parental asthma	4,06 (2,22 – 7,41)	0,000
Parental allergy	2,86 (1,85 – 4,45)	0,000
Breastfed (yes)	0,87 (0,54 – 1,40)	0,558
Parasitic infections (worms)	1,42 (0,48 – 4,23)	0,526
Immunization status		
Pertussis	0,79 (0,38 – 1,66)	0,542
Measles	0,62 (0,33 – 1,19)	0,153
BCG	0,65 (0,32 – 1,32)	0,228
Sex (male)	1,09 (0,70 – 1,68)	0,700
Low birth weight (<2500g)	0,92 (0,36 – 2,38)	0,867
Siblings (yes)	0,85 (0,47 – 1,53)	0,580
Environmental factors (at present)		
ETS (exposure tobacco smoke)	1,11 (0,70 – 1,76)	0,645
Pets inside (any pets)	1,51 (0,90 – 2,54)	0,119
Pets outside (any pets)	1,12 (0,71 – 1,76)	0,624
Heating (inside)	3,95 (0,53-29,2)	0,177
Damp spots and moulds on the wall	2,15 (1,21 – 3,50)	0,008
Floor covering		
Fitted carpet	0,19 (0,03 – 1,37)	0,099
Loose carpet	0,85 (0,53 – 1,36)	0,491
Bare floor	1,39 (0,87 – 2,23)	0,168

The present study showed that current wheezing affected 9.2% of 9 to 11-year-old children. Atopy is recognized as playing an important role in asthma [10], however, in the present study the association between atopic sensitization and asthma symptoms was not significant. One of the remarkable findings of this study was the strong association between asthma and rhinoconjunctivitis symptoms as well as asthma and eczema symptoms, which confirmed the previous studies, where asthma have been linked to allergies in the form of eczema, allergic rhinitis and elevated circulating IgE [3,8,9].

We investigated the influence of many potential biological (family history of asthma and allergy, breastfeed (yes vs no), parasitic infections, sex (male), low birth weight and siblings (yes vs no)) and environmental risk factors (exposure to tobacco smoke, pets, heating type, dampness/molds in the home, floor covering) on the asthma-related respiratory symptoms. It's well known that a genetic predisposition plays a crucial role for the occurrence of atopic diseases in childhood [7]. We found that in our study, schoolchildren whose parents reported at least one atopic disease had an up to 2.86- fold risk of having asthma symptoms compared to children with non-allergic parents.

Several environmental agents have been shown to be associated with the increased incidence of childhood asthma. They include allergens, cat dander, outdoor as well as indoor air pollution, cooking fumes, and infections. There is, however, increasing evidence that mold growth indoors in damp buildings is an important risk factor [1]. In our study we found that only one environmental factor such as dampness/molds at home, were significant risk factor for asthma in Georgia.

Although our results are limited by the cross-sectional design of our study, this survey underlines the importance of dampness/molds in the home in causing respiratory symptoms. Future epidemiological study of risk factors for asthma, at both the host and environmental level, is desirable in order to help detect strategies of allergen avoidance.

Acknowledgment. We wish to thank Prof. Bengt Björkstén and Prof. Stephan Weiland[†] for great support in carrying out of ISAAC Study in Georgia. Many thanks to ISAAC groups of University of Ulm and Auckland for supporting in data entry and analysis.

Disclosure. The publication was prepared in the frame of grant provided by Stota Rustaveli National Science Foundation for project: “Environmental factors influencing the prevalence and time trends of allergy symptoms among schoolchildren in Georgia”.

REFERENCES

1. Arnedo-Pena A, Puig-Barbera J, Bellido-Blasco JB, et al. Risk factors and prevalence of asthma in schoolchildren in Castellon (Spain): a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37: 135-42.
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-743.
3. Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:280-5.
4. Ji-Won Kwon, Byoung-Ju Kim, Younghwa Song, et al. Changes in the Prevalence of Childhood Asthma in Seoul from 1995 to 2008 and its Risk Factors. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3(1): 27-33.
5. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59:469-478.
6. Mauricio L Barreto, Sergio S Cunha, Rosemeire Fiaccone, Renata Esquivé, et al. Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. *Respiratory Research* 2010, 11:167.

7. Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M. Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012 Aug 13. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01342.x.
8. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008; 372:1049-57.
9. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120:565-9.
10. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, et al. ISAAC Phase Two Study Group: Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:565-574.

SUMMARY

RISK FACTORS OF ASTHMA IN GEORGIAN SCHOOLCHILDREN

Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Gamkrelidze A.

Center for Allergy and Immunology Research, Tbilisi, Georgia

All existing contemporary data are indicating a relatively low prevalence of asthma in Georgia. The aim of the study, which was undertaken as part of ISAAC Phase II, was to assess some potential risk factors of asthma among schoolchildren in Georgia. In this study the current wheezing was revealed in 9.2% of 9 to 11-year-old children. The presence of asthma symptoms was strongly associated with presence of symptoms of rhino-conjunctivitis (OR=8.60, 95% CI=4.82-15.33, p=0.000) and eczema (OR=5.30, 95% CI=2.80-10.04, p=0.000). The logistic regression analysis revealed that environmental factor such as dampness/moulds at home, in addition to family history of allergy, was significant risk factor for asthma in Georgia. Future epidemiological study of risk factors for asthma, at both the host and environmental level, is desirable in order to help detect strategies of allergen avoidance.

Key words: asthma, prevalence, risk factors.

РЕЗЮМЕ

РИСК-ФАКТОРЫ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ГРУЗИИ

Абрамидзе Т.Г., Готуа М.А., Рухадзе М.Т., Гамкrelidze А.Г.

Центр исследований аллергии и иммунологии, Тбилиси, Грузия

Существующие на сегодняшний день данные указывают на относительно низкую распространенность

астмы в Грузии. Целью представленного исследования, проведенного в рамках второй фазы ISAAC (Международного исследования астмы и аллергии у детей), являлась оценка некоторых потенциальных факторов риска развития астмы у детей школьного возраста в Грузии.

Данное исследование выявило, что показатель распространенности текущих хрипов среди детей от 9 до 11 лет составил 9,2%. Наличие симптомов астмы было тесно взаимосвязано с наличием симптомов рино-

конъюнктивита (OR=8,60, 95% CI=4.82-15.33, p=0,000) и экземы (OR=5,30, 95% CI=2.80-10.04, p=0,000). Результаты логистического регрессионного анализа показали, что среди изученных факторов (биологических и окружающей среды), только сырость/плесень в доме и семейный анамнез аллергических заболеваний являлись статистически значимыми для риска развития астмы у детей школьного возраста. С целью определения правильной стратегии элиминации аллергенов желательно продолжить эпидемиологическое исследование факторов риска астмы и в будущем.

რეზიუმე

ასთმის რისკ-ფაქტორები საქართველოს სკოლის მოსწავლეთა პოპულაციაში

თ. აბრამიძე, მ. გოთუა, მ. რუსაძე, ა. გამყრელიძე

ალერგიისა და იმუნოლოგიის კვლევითი ცენტრი, თბილისი, საქართველო

თანამედროვე მონაცემები ადასტურებს საქართველოში ასთმის გავრცელების შედარებით დაბალ მაჩვენებელს. აღნიშნული კვლევის, რომელიც ბავშვთა შორის ასთმისა და ალერგიის საერთაშორისო კვლევის (ISAAC) მე-2 ფაზის ნაწილია, მიზანს წარმოადგენდა საქართველოს სკოლის მოსწავლეთა პოპულაციაში ასთმის პოტენციური რისკ-ფაქტორების შეფასება. კვლევამ აჩვენა, რომ 9-დან 11 წლის ბავშვთა პოპულაციაში მიმდინარე მსტვინავი სუნთქვა/ხიხინი აღენიშნებოდა 9,2%-ს. ასთმის სიმპტომები მჭიდროდ იყო ასოცირებული რინო-კონიუნქტივიტის (OR=8.60, 95% CI=4.82-15.33,

p=0.000) და ეგზემის (OR=5.30, 95% CI=2.80-10.04, p=0.000) სიმპტომების არსებობასთან. ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზით გამოვლინდა, რომ შესწავლილი ბიოლოგიური და გარემო ფაქტორებიდან, მხოლოდ ნესტი/ობი სახლში/ბინაში და ალერგიული დაავადებების ოჯახური ანამნეზი წარმოადგენს სკოლის მოსწავლეთა პოპულაციაში ასთმის განვითარების სტატისტიკურად მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორებს. ალერგენების ელიმინაციის სწორი სტრატეგიის შემუშავების მიზნით, სასურველია ასთმის რისკ-ფაქტორების ეპიდემიოლოგიური კვლევა მომავალშიც ჩატარდეს.

БИОЭТИКА В КОНТЕКСТЕ СОВРЕМЕННОГО СЕКУЛЯРНОГО ПРОСТРАНСТВА

Архимандрит Адам (Ахаладзе)

Университет им. св. Царицы Тамар Грузинской Патриархии, Тбилиси, Грузия

В литературе разнообразно толкуются многие биоэтические проблемы: предмет, задачи биоэтики, а также её место и значение в системе культурных и научных достижений человечества [3-15].

Целью настоящего исследования является определение превентивной (предупреждающей и предотвращающей) функции биоэтики как самостоятельной научной дисциплины с точки зрения прогнозирования будущности человечества, выяснения закономерностей возможного возникновения перспективных биоэтических и других глобальных проблем и дилемм.

Биоэтика выявляет и исследует сущность мира (Универсума) и мировоззренческие, гносеологические, онтологические и аксиологические проблемы человеческого бытия в нем путем изучения феноменов болезни, здоровья, жизни, смерти. Сегодняшний мир существует в измерении секулярного культурного пространства. Считается, что секуляризация и сакрализация представляют собой полюса живой, динамичной культурно-исторической антитезы, между которыми колеблется исторический маятник, устремляющийся то в одну, то в другую сторону и его движения свидетельствуют либо о волне сакрализации, либо о волне секуляризации [9-14].

Секуляризация носит глобальный характер, охватив все сферы человеческой деятельности. Параллельно - в том же временном и пространственном измерениях, неизменно протекает процесс сакрализации. Сакрализацию же в современном мире считать глобальной возможно только с философской или мистической точки зрения, ибо она преимущественно спонтанна, спорадична, несистемна.

Цель сакрализации – вернуть человеку исторически первоначальное – райское – миропонимание и мировоззрение, присущее первому человеку Адаму и с этой целью возбудить в человеке стремление к созданию единой, основанной на истине картины мира и осмыслению собственного бытия (в том числе – биоэтического бытия, или бытия в пространстве биомедицины) в таком мире.

Сакрализация подчиняется определенным правилам существования и организованности, в основе которых лежат иррационализм, основанное на вере мышление, интеграция научного и метанаучного знаний; имеет специфическую глубокую сущность, недоступную для понимания секуляризованным интеллектуальным силам, и требующую аналитического изучения в трансдисциплинарном измерении; отличается сложной дифференцированно-интеграционной структурой; характеризуется неоднородным внутренним динамизмом, ибо охватывает видимые и невидимые, духовные и материальные, божественные и человеческие, духовно-нравственные и прагматическо-утилитарные феномены.

Ценностная иерархия и этические (биоэтические) системы прямо зависят от соотношения и взаимовлияния процессов секуляризации и сакрализации.

Приступая к обсуждению вопроса превенции, точнее превентивной функции биоэтики, следует отметить, что для её изучения крайне важно научно качественное и методологически правильное прогнозирование. Для успешной разработки прогнозов требуется поэтапное решение нескольких задач: выработать предпрогнозную ориентацию, изучить прогнозный фон, создать исходную модель.

Под предпрогнозной ориентацией подразумевается определение объекта, предмета, проблемы, цели и задач. В изучаемом нами случае объектом (биоэтических исследований) является и социум (общество, человеческие отношения, в том числе между врачом и пациентом, остальным медицинским и другим персоналом и пациентом, врачом и родственниками или опекунами пациента, пациентом и его семьёй, донором и реципиентом) и природа (жизнь и смерть, здоровье и болезнь, телесная и духовная природа человека, макрокосмос, внешняя природа, окружающая среда и её экологическая характеристика).

Касаясь вопросов о предмете и цели прогнозирования, мы приводим дефиницию биоэтики как такого уровня «предметности медицинской этики, который отражает

новые нравственные проблемы медицины и прикладной биологии эпохи научно-технической революции, когда от их решения неизбежно зависят судьбы всего человечества и, в целом, мира [1-3].

Задачи биоэтики можно определить как философско-аксиологическое и историко-традиционное (в том числе религиозное) обоснование и создание новых профессиональных и общественных моральных норм, нормативных кодексов, законов.

Постоянная открытость грядущим изменениям мирового порядка и ценностной ориентации, достижениям человечества в своей творческой и познавательной деятельности, открытиям в науке и технике - является основой характерологии прогнозного фона биоэтической картины мира, которая всегда будет детерминировать и трансформировать его.

Исходная модель, т.е. современный биоэтический статус человечества представлен наличием целого ряда биоэтических проблем (неопределенность критериев установления времени развития необратимого состояния и смерти, проблемы оказания, неокказания или прекращения реанимационной и интенсивнотерапевтической помощи и определения её объёма и характера, поведения врачей при констатации смерти мозга или стойкого вегетативного состояния, вопрос о клинических экспериментах, в том числе и на человеческих эмбрионах, фетальная терапия, трансплантация органов, транссексуальная хирургия, эвтаназия, искусственное зачатие, генная терапия, клонирование и т.д.), которые являются отражением существующей в современной медицине и биологии, а также в жизни человечества в целом, проблемной ситуации, и которая, несмотря на многообразность и пестроту с первого взгляда, может быть рассмотрена как проявление следующих заблуждений и отступлений современного человека в отношении духовно-нравственных ориентиров:

1. Обесценение жизни человека в пользу утилитарного отношения к ней («оправданные» военные конфликты и действия, распространенный во всем мире терроризм, опыты похищения людей - киднеппинг, суициды и их поощрение, криминальные убийства, аборт, эксперименты на эмбрионах и фетальная терапия, эвтаназия во всех ее жестокостях проявления: пассивная, активная, медицинская и некоторые другие виды этого «милосердного убийства», оценка смерти мозга и стойкого вегетативного состояния, как повода для прекращения «неполноценной» жизни и использования органов для пересадки и др.)
2. Отсутствие смирения человека перед тем, что выше него, или неограниченность человеческой воли нормами (идеальными, божественными или нравственными). Особенно четко этот феномен проявился в идее клонирования человека.
3. Непризнание культурных и религиозных традиций и нравственных ценностей (космополитизм, секуляризм, нигилизм, урбанизация, планирование семьи).

4. Игнорирование права человека на жизнь на государственном и общественном уровнях.
5. Научно-историческая некомпетентность (фальсификации ради идеологии): дарвинизм, материализм, атеизм, коммунизм, мистицизм, сектантство.
6. Появление «новых» идолов (деньги, карьера, тело, секс, собственный имидж, дизайн вокруг нас, автомобили, телевидение, виртуальный мир, интернет, путешествия, мода, шоу).
7. Тотальная коммерциализация человеческого бытия.
8. Интеллектуальный дефицит: отсутствие внимания доводам рассудка и мудрости.

Представленная картина иллюстрирует тот разрыв, который образовался между научно-техническими достижениями, прогрессом и возможностями, с одной стороны, и духовно-нравственным развитием человечества, с другой.

Таким образом, вместе с обсуждением вопросов о прогнозировании, мы смогли выделить те негативные феномены духовно-нравственно-ценностного порядка, которые являются определяющими как в происхождении, формировании и реализации, так и предупреждении (превенции) глобальных проблем человечества, в том числе и в области биомедицины. От глубокого научного, философского и религиозного осмысления проблематики вышеназванных феноменов, от искренности желания её преодоления и твёрдости такой решимости мирового сообщества и каждого человека, зависит превенция проблем, т.е. благоприятность прогноза в отношении выживания человеческого рода.

Следующим определяющим условием превенции и прогностики является уровень решения задач биоэтики, о которых упоминалось выше, в частности: какие решения, нормативные акты, законы, декларации примут всемирные и регионарные медицинские организации и ассоциации по вопросам клонирования, фетальной терапии, клинических экспериментов или других нарушений священности жизни. Что касается прогностического фона, то он таков, что чутко реагирует на все изменения в сознании, нравственности и деятельности (творческой либо механически-технической, созидательной либо разрушительной) человечества. Каковы будут эти изменения? Этот вопрос по существу является вопросом состоятельности или несостоятельности апокалиптического конца в прогнозирующем будущем.

Решение биоэтических и других основных проблем современности немислимо на основе лишь рационалистического мировосприятия: пытаясь стать единственной общественно значимой силой, человеческий разум может усугубить духовно-нравственный кризис цивилизации.

На сегодняшний день ведущие силы мирового сообщества видят выход в процессах глобализации, суть которой,

однако, требует дальнейшего осмысления в системе общечеловеческих, традиционных, этнонациональных, религиозных, культурологических духовных ценностей, а также с точки зрения биоэтики и её превентивной роли в предупреждении и предотвращении возникновения медико-биологических и других глобальных проблем человечества. Здесь необходимо приступить к дискурсу о биоэтике, как части культуры (биоэтической культуре). В частности, следует вспомнить, что с точки зрения социальной и культурной антропологии, под понятием «культура» подразумевают не теорию или модель, которая дает возможность правильно истолковать связанные с человеческим бытием в мире феномены, а такое теоретическое поле, в котором происходит осмысление этих феноменов и которое способно предотвратить неадекватный редукционизм. Что же касается культурных теорий, они представляют собой те логические конструкции, которые построены на основе данных полученных в исследуемой сфере и направлены на интерпретацию событий, имевших место в ней.

В таком контексте становится понятным, что биоэтические исследования проводятся в системе особых измерений мышления и сознания. В этой системе, как основная биоэтическая понятийная тетрада (жизнь, смерть, здоровье, болезнь), так и все остальные категории (эвтаназия, аборт, информированное согласие пациента и т.п.), подвергаются сложной гносеологической технологии – новой логической конструкции интерпретации понятий и явлений. Эта познавательная конструкция включает в себя стремление к методологическому анализу, интерпретации, координации, интеграции и синтезу не только всего естественнонаучного, гуманитарного и философского знания, но и всех реалий жизни, деятельности и взаимоотношений человечества и всех компонентов культуры.

Только через такой сложный методологический путь познания – в пределах теории специфической биоэтической культуры возможно конструирование основного биоэтического понятийного аппарата: переосмысление фундаментальных и формулирование новых понятий, что является важным звеном выработки основных критериев превенции и прогнозирования биоэтических проблем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архимандрит Адам (Ахаладзе В.М.). Превентивная функция биоэтики в отношении возникновения медико-биологических и других глобальных проблем человечества. *Georgian Medical News* 2001; 7-8: 79-81.
2. Архимандрит Адам (Ахаладзе В.М.). Превенция и прогнозирование в биоэтическом измерении современного секулярного культурного пространства. Четвертый национальный конгресс по биоэтике с международным участием, 20-23 сентября, 2010. Киев: Украина; 49.
3. Архимандрит Адам (Ахаладзе В.М.). Биоэтика: генезис, сущность, будущность. Тб.: Фонд Конрада Аденауэра 2012; 550 с. (на груз. яз.).

4. Бестужев-Лада И.В. Социальное прогнозирование. 2001. – www.i-u.ru/biblio/archive/socprogn/28.aspx.
5. Иванюшкин А.Я., Царегородцев Г.И., Карамзина Е.В. О соотношении понятий «медицинская этика» и «биоэтика». Вестн. АМН СССР 1989; 4: 53-60.
6. Лопухин Ю.М. Биоэтика. Геотар: Медицина; 2003; 128.
7. Силуянова И.В. Этика врачевания. Современная медицина и православие. Изд-во Московского Подворья Свято-Троицкой Сергиевой Лавры. М.: 2001; 320.
8. Судо Ж. История биоэтики. Дискусии. Этическая ориентация. 2001. - http://www.kcn.ru/tat_ru/religion/catholic/biohist.htm.
9. Узланер Д. Введение в постсекулярную философию. http://www.intelros.ru/pdf/logos/03_2011/01.pdf.
10. Хабермас Ю. Постсекулярное общество - что это? Часть 1. Российская философская газета 2008; 4(18): 1-3.
11. Хабермас Ю. Постсекулярное общество - что это? Часть 2. Российская философская газета 2008; 5(19); 1-4.
12. Fluehr-Lobban C. Globalization of research and international standarts of ethics in anthropology. *Ethics and Anthropology. Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 925: 37-44.
13. Steinbock B. *The Oxford Handbook of Bioethics*. Oxford University Press. 2007. 768 pp.
14. *The Desecularization of the world: resurgent religion and world politics*. Berger P. L (ed.). Washington, DC: Ethic and Public Policy Center. Grand Rapids, Mich.: William B. Eerdmans Publishing Co.: 1999; 135.
15. *The Foundations of Christian Bioethics*. Engelhardt H. Tristram, Jr. Lisse, The Netherlands: Swets and Zeitlinger Publishers: 2000; 438.

SUMMARY

BIOETHICS IN THE CONTEMPORARY SECULAR ENVIRONMENT

Archimandrite Adam (Akhaldze)

Georgian Patriarchate St. King Tamar Educational University, Tbilisi, Georgia

The aim of this study is to determine the preventive function of bioethics as an independent scientific discipline in terms of predicting the future of mankind, figuring the patterns of potential bioethical problems and other global challenges and dilemmas. Wide diversity of axiological issues, mental representations and principles of world vision, as well as various spiritual, ontological and existential concepts of solution of them, are described as the causes of different approaches to the problem of the future of mankind. In the article, along with theoretical questions, the negative spiritual and moral values, which influence the emergence of global problems of humankind (including the field of Biomedicine), are presented. The reasons of their formation and implementation are depicted, and the ways of their prevention are proposed.

Key words: bioethics, secular culture.

РЕЗЮМЕ

БИОЭТИКА В КОНТЕКСТЕ СОВРЕМЕННОГО СЕКУЛЯРНОГО ПРОСТРАНСТВА

Архимандрит Адам (Ахаладзе)

Университет им. св. Царицы Тамар Грузинской Патриархии, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего исследования явилось определение превентивной функции биоэтики как самостоятельной научной дисциплины с точки зрения прогнозирования будущности человечества, выяснения закономерностей перспективных биоэтических и других глобальных проблем и дилемм. Широкое многообразие аксиологических вопросов, ментального представления и мировоззренческих принципов, также как и духовные, онтологические и экзистенциальные концепции их решения, обусловлены различными подходами к проблеме будущего человечества. В статье, наряду с теоретическими вопросами, рассматриваются негативные духовно-нравственные ценности, которые влияют на возникновение глобальных проблем человечества, в том числе и в области биомедицины. Описываются причины их формирования и реализации, а также предлагаются пути их превенции.

რეზიუმე

ბიოეთიკა თანამედროვე სეკულარული სივრცის კონტექსტში

არქიმანდრიტი ადამი (ვახტანგ ახალაძე)

საქართველოს საპატრიარქო წმ. თამარ მეფის სახ. უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ნაშრომი მიზნად ისახავს ბიოეთიკის სხვა არსებით ფუნქციებთან ერთად შეისწავლოს პროგნოზირებისა და პრევენციის ფუნქციები, რაც დაგვეხმარება კაცობრიობის მომავლის განჭვრეტისა და პერსპექტიული ბიოეთიკური და სხვა გლობალური დილემებისა და პრობლემების წარმოშობის კანონზომიერებათა ამოხსნაში. აქვე ყურადღებაა გამახვილებული იმ გარემოებაზე, რომ კაცობრიობის ბიოეთიკური პრობლემების ირგვლივ წარმოქმნილი ყველა აქსიოლოგიური, მენტალური და მსოფლმხედველობრივი აზრთა სხვადასხვაობის, ასევე სულიერ, ონტოლოგიურ და ეკზისტენციურ ძიებათა მრავალფეროვნების სათავე ადამიანთა მოდემის მომავალზე ზრუნვისადმი განსხვავებული დამოკიდებულებებია. ამოტომაც ავტორი პროგნოზირების თეორიული საკითხების განხილვასთან ერთად საჭიროდ მიიჩნევს გამოარჩიოს და აჩვენოს ის უარყოფითი სულიერ-ზნეობრივი ღირებულებები, რომლებიც განმსაზღვრელ როლს ასრულებს კაცობრიობის გლობალური (მათ შორის ბიომედიცინის სფეროში არსებული) პრობლემების როგორც წარმოშობაში, ჩამოყალიბებასა და რეალიზაციაში, ისე ამ პრობლემების პრევენციაში.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЯДЕР БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В ПРОДОЛГОВАТОМ МОЗГЕ (N.AMBIGUUS; N.DORSALIS), ИНДУЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА А (H₃N₂) В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

^{1,2}Гогнашвили Л.Е., ²Абашидзе Т.В., ¹Цагарели З.Г., ¹Дгебуадзе М.А., ¹Квачадзе Т.И.

¹Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Нативили; ²Медицинский университет «Ацети» им. Д. Твильдиани, Тбилиси, Грузия

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно вирусом гриппа А штаммы (H₁N₁) и (H₃N₂) болеет 5-15% глобальной популяции, что в итоге составляет 3-5 млн. тяжелых случаев и около 500 000 случаев летального исхода [4,7,9,22].

Летальный исход и тяжесть течения гриппа А (H₁N₁) и (H₃N₂) обусловлены поражением эпителия верхних дыхательных путей и легочных альвеол (некроз) и выраженной нейротропностью вируса, в то время как при сезонном заболевании гриппом вирусный антиген выявляется в слизистой верхних дыхательных путей. В специальных исследованиях, посвященных сравнительной оценке патологических изменений, характерных для вышеназванных двух штаммов, было отмечено их сходство по фундаментальным процессам с таковыми, наблюдаемыми при заражении вирусом А (H₁N₁), циркулирующим в 2009 году [12].

Garigliany, Nabyarimana et al. [7] описали выраженные изменения оболочек ЦНС у мышей при инфекции штаммами H₁N₁ и H₃N₂, мононуклеарную инфильтрацию, глиоз. По нашим данным [3,5], экспериментальный грипп характеризуется не только поражением респираторного эпителия, но и хроматолизом нейронов коры IV-V слоев коры больших полушарий, отеком глиоваскулярных структур, расширением и появлением периваскулярных «муфт».

В острой фазе, спустя 72 часа после инокуляции вируса в слое V неокортекса зафиксировано появление крупных нейронов, их однообразие в дискретной популяции, что в итоге, привело к нарушению цитоархитектоники коры [1,5]. Наблюдая преимущественное поражение ядер парасимпатической нервной системы в продолговатом мозге и маммиллярных ядрах гипоталамуса, и учитывая данные литературы, у нас сложилось убеждение об одном из возможных путей трансмиссии генома вируса гриппа в ЦНС по аксонам n.vagus (парасимпатической нервной системы) из респираторного тракта. Часть исследователей [18,19,25] подтверждает данное предположение собственными данными. Показано, что антигены вируса НА и NP могут персистировать в эндотелий кровеносных сосудов мозга, в нейронах и клетках нейроглии [4,7,23]. Следовательно, после первичной репликации вируса в зоне проекции n.vagus (слизистая респираторного тракта) возможен афферентный путь инфекции через структуры пара-

симпатической нервной системы: слизистая носовой полости → легкое → ганглиозные структуры n.vagus → ствол мозга: n. dorsalis n. tractus solitarii (NTS) и n. ambiguus. Для детального исследования и структурного обоснования роли вагусассоциированных путей в трансмиссии генома вируса гриппа в ЦНС было предпринято данное исследование.

Цель исследования – морфологический мониторинг изменений в IV-V слоях коры больших полушарий, в структурах n. ambiguus, n. dorsalis и ганглиях блуждающего нерва (g. n. vagi) после интраназальной инокуляции вируса гриппа А (H₃N₂), при условии, что у мышей не удастся в полном объеме воспроизвести и идентифицировать острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

Материал и методы. 1. *Животные:* использованы белые беспородные лабораторные мыши, возраст 6-8 недель. До начала опыта животные находились на карантине в течение 2 недель. Эксперименты планировались и проводились в соответствии положения Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington DC., 1996). Руководствовались также соответствующими установками Комиссии по этике Тбилисского государственного университета им. И.А. Джавахишвили. Животные содержались в изолированных клетках-боксах со свободным доступом к корму и воде, придерживались суточного цикла 12/12. Эвтаназию осуществляли интраперитонеальной инъекцией раствора гексенала (300 мг/кг).

2. *Типирование вируса:* штаммы вируса А (H₃N₂ Hong Kong 1/68) были получены из коллекции вирусов Грузинского республиканского центра по контролю заболеваний (Тбилиси), а также из департамента вирусологии Института медицинской биотехнологии (Тбилиси) из образцов, циркулирующих в период эпидемии 1996-2009 гг. в Грузии [1,3,5] Перед заражением проводили пассаж культуры вируса в аллантаоисную полость 10-дневных куриных эмбрионов в течение 48 часов с последующим трехкратным пассажем в ткань легкого мышей (lung-to-lung).

Вирус тестировали для определения летальной дозы [7]. С этой целью мышам (по пять животных) интраназально под анестезией кетамин (50мг/кг) заражали

50 мкL серийных разведений вирусосодержащего гомогената легких или аллантойсной жидкости.

Дозу вируса, вызывающую гибель 50% животных в течение 14 дней после инкубации (LD_{50}) рассчитывали по общепринятой методике (20, (H_5N_1) Study group, 2002) и использовали для продолжения экспериментов, а именно: легкие животных, зараженных LD_{50} вируса, на 5 день после инъекций гомогенизировали в 10-кратном объеме фосфатного буфера, центрифугировали в течение 10 минут при 3000 g, супернатант использовали в дальнейшем пассаже до достижения животными стабильной потери веса (3 день после инфекции) [3].

3. Морфологические исследования. Для выявления вирусиндуцированной патологии проведены 2 серии экспериментов на белых лабораторных мышах, возраст 6-8 недель (по 25 животных в каждой серии) путем интраназальной инокуляции 10 MLD_{50} вируса в количестве 50 мкL. Ежедневный мониторинг мышей включал определение потери веса тела и общего клинического состояния. Контрольная группа включала 5 интактных мышей, которым интраназально вводили физиологический раствор в том же количестве.

Через фиксированные интервалы - 48 часов, 3, 7, 12 дней после инокуляции изучали структуру следующих отделов ЦНС: область центральных извилин коры больших полушарий, участки осевых цилиндров n. vagus с обеих сторон (шейный и грудной отделы), ядра блуждающего нерва в продолговатом мозге: n. dorsalis, n. ambiguus. Руководствовались указаниями Блинкова С.М. и соавт., (1973) и Светухиной В.М. (1962), а именно, в каудальной части продолговатого мозга определяли n. dorsalis m. oblongatae [цит. по 3]. На открытой поверхности здесь же по medial longitudinal fasciculus определяли проекцию n.ambiguus [6].

Для целей электронной микроскопии образцы фиксировали иммерсионным методом, учитывая небольшие размеры исследуемых участков. Фиксация: 2.5% глю-

таральдегид + 2% OsO_4 (pH 7,34), заключали в смесь, контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца. Электронные микрофотографии получены на микроскопе Tesla BS 500 при ускоряющем напряжении прибора 70-90 Квт.

Для гистологического исследования образцы фиксировали в 10% растворе формалина, проводили в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, частично по Нисслю.

Микропрепараты сканировали с помощью программы Adobe Photoshop и переводили в цифровое изображение (микроскоп Daffodil MCX - 100, Австрия, с цифровой фотонасадкой "Sony"). Проводили морфометрию нейронов слоя V из центральных извилин коры головного мозга, определяли классы нейронов по значению их максимального центрального сечения по ранее опубликованной методике [5]. Все данные сравнивали с аналогичными показателями от 10 образцов контрольной группы. Использовали пакет статистических программ Microsoft Office Excel 2007. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Клинические и общепатологические наблюдения.

С целью оценки вирус-индуцированных изменений материал забирали спустя 48 часов, 3, 7, 12 дней после интраназальной инокуляции 50 μ L раствора, содержащего 10 MDL_{50} вируса. С первых же часов опыта проводили мониторинг изменения веса тела подопытных и контрольных мышей, а также поведенческих реакций.

На препаратах, окрашенных по методу Ниссля, оценивали следующие показатели: хроматолиз, вакуолизацию, гиперхроматоз, сморщивание, кариоцитолит, нейронофагию – клетки «тени», очаги выпадения. Основные структурные изменения нейроцитов суммировали по преимущественному признаку и выражали полуколичественной оценкой: (+ -) - единичный, (++) - умеренный, (+++) – значительный, (-) – отсутствие (таблица).

Таблица. Общая характеристика гистологических изменений нервных клеток n. Ambiguus в продолговатом мозге при экспериментальной группе

Состояние нейроцитов		Распространенность изменений нейроцитов				
		контроль	48 часов	3 дня	7 дней	12 дней
отек		-	+++	+++	+	+ -
хроматолиз	периферический	+	++	+++	++	+
	сегментный	-	+	++	+	+
	центральный	-	+	++	+	+
	тотальный	-	-	++	+++	++
вакуолизация, гиперхроматоз		-	-	+	+++	++
сморщивание, кариоцитолит		+	+	+++	++	+++
клетки «тени», нейронофагия		-	-	++	+++	+++
очаги выпадения		+ -	-	+++	+++	+++

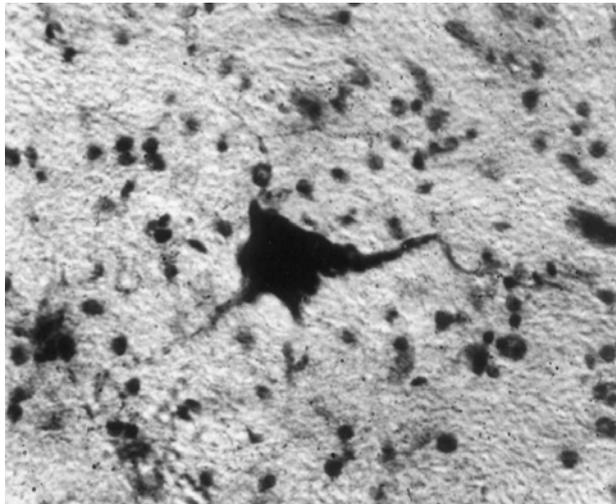
Результаты и их обсуждение. В период 48-72 часов после инокуляции LD₅₀ вируса у мышей отмечается спонтанная дислокация, взъерошенность волосяного покрова, затруднение дыхания. Однофазный характер потери массы тела составил 25% от исходного (25,4±2,6 контроль; 19,3±3,2 в опыте, p≤0,05), аутопсия выявила полнокровные, уплотненные легкие с опеченением и отсутствием крепитации.

Спустя 3 дня отмечались аналогичные изменения со стороны легких; убыль массы тела достигала максимального значения в данных наблюдениях и составила 37% от исходного (16,8±1,7 вместо 25,4±2,6 в контроле). Очевидно, падение массы тела обусловило т.н. «endpoint» именно в период 3-7 дней после инфицирования. В дальнейшем, к 12 дню опыта у выживших животных инфекционная активность вируса снижалась – вирус практически не выделялся из легких.

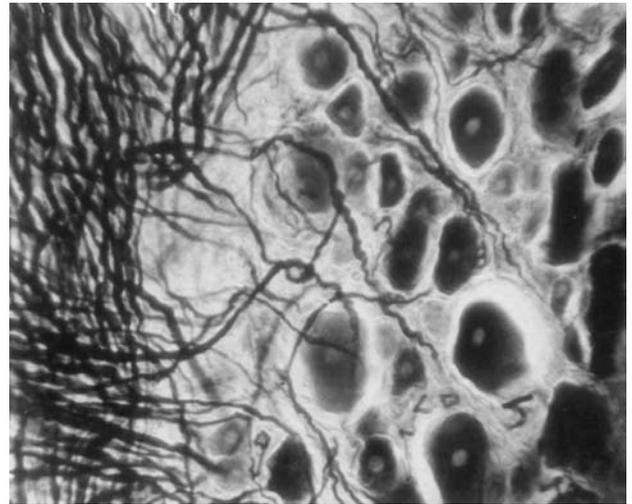
Со стороны структур ЦНС с 48 часов опыта опреде-

лялись следующие изменения: в нейронах слоев IV-V из области центральных извилин на высоте развития клинических признаков наблюдали хроматолиз, либо сморщивание и появление клеток-«теней» нейронов (рис. 1А, Б).

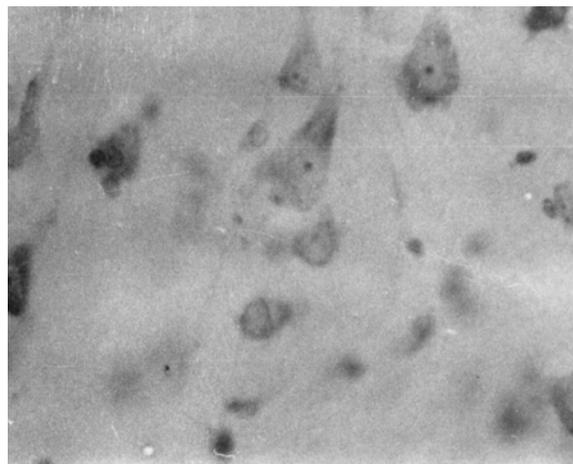
На электронограммах в пределах «трансформированных» гипертрофированных мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума отмечали крупные рибосомы, приобретающие концентрический тип скоплений, что можно оценить как фазу репликации геномных белков в нейронах. Изменения глиальных клеток заключались в преимущественной реакции олигодендроцитов-сателлитов, обеднении их органеллами, усыхании плазмолеммы и конденсации их ядра и цитоплазмы. В процессе инфекции наибольшим изменениям подвергаются осевые цилиндры n. vagus (шейные и грудные отделы) ганглии и области стволовых структур, сопряженные с блуждающим нервом (рис. 1В).



А



Б



В

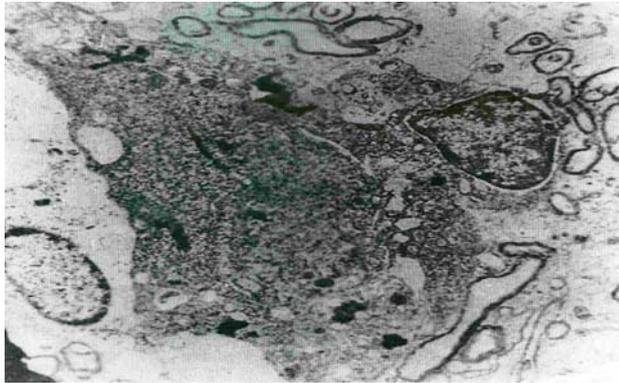
Рис. 1. Изменение нервных элементов в ЦНС у мышей при интраназальной инфекции вируса гриппа А (H₃N₂) спустя 48 часов после инокуляции вируса: А) гиперхроматоз и сморщивание пирамидного нейрона, увеличение клеток-сателлитов вокруг нейрона. Окр. по Нисслю, X160; Б) участок шейного ганглия блуждающего нерва – демонстрируются крупные гиперхромные клетки с отечной нейроплазмой. Окр. по Нисслю, X280, В) клетки-«тени» и «хрусталевидные» клетки из n. dorsalis блуждающего нерва. Окр. по Нисслю, X160

Так, постоянно выявлялись пикноз ядер в n. dorsalis продолговатого мозга, «хрусталевидные» клетки и клетки-«тени».

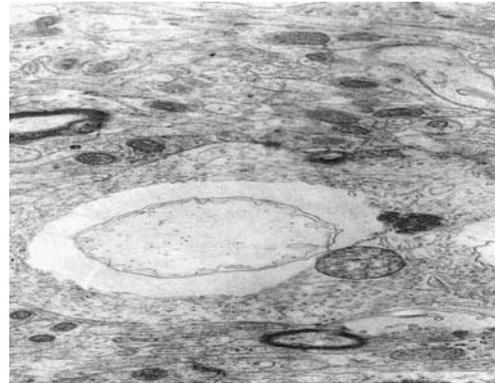
При электронно-микроскопическом изучении области n. dorsalis блуждающего нерва выявилось уменьшение плотности нервных элементов в нейропиле, а также отек и дислокация глиоваскулярных структур, раз-

рушение внутреннего мезаксона, сопровождаемое деструкцией аксоплазмы.

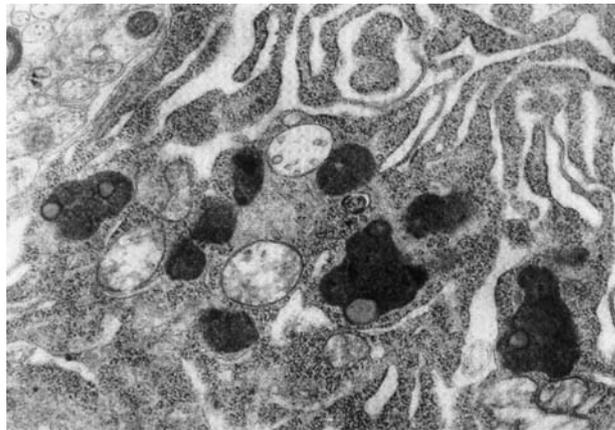
В n. ambiguus наблюдали апоптоз ядра, деформированные остатки двойной ядерной мембраны (рис. 2А), а также агглютинацию синаптических пузырьков с вымыванием содержимого. Характер гистологических изменений нейронов n.ambiguus суммирован в таблице.



А



Б



В

Рис. 2. Ультраструктура нервных элементов из центров блуждающего нерва в продолговатом мозге спустя 3-7 дней после инфицирования вирусом гриппа А (H_3N_2): А) n. ambiguus - апоптоз нейрона: остатки двойной ядерной мембраны. X 18000; Б) n. dorsalis - коагуляционный некроз и нейрофагия. X 10 000; В) n. dorsalis – скопление липофусцина в цитоплазме нейрона. X 10000

Спустя 7-12 дней после инфицирования на электронограммах поперечных срезов осевых цилиндров блуждающего нерва отмечалось большее поражение миелиновых оболочек в виде их разволокнения, асимметричного набухания, дегенерации аксоплазмы. В шейных ганглиях на препаратах, окрашенных по Нисслю, имел место гиперхроматоз ядер нейронов. Описанные изменения приводят к нарушению citoархитектоники коры головного мозга.

Изменения ядер блуждающего нерва в продолговатом мозге отличались неоднородностью. Так, в n. dorsalis преобладали очаги выпадения нейронов, а также хроматолиз, местами тотальный. На электронограммах определялись коагуляционный некроз нейрона, сглаженные контуры дендритов, отсутствие шипиков,

а также скопление глиальных клеток с феноменом нейрофагии (рис. 2Б).

Цитоплазма нейронов из IV-V слоя неокортекса центральных извилин прослеживалась не всегда отчетливо, в n. dorsalis отмечалось скопление отдельных или слившихся гранул липофусцина, что считается характерным вирусиндуцированным поражением нейронов [2,20] при заражении вирусом гриппа А (H_3N_2) (рис. 2В).

Следовательно, в стволовых структурах n.vagus в продолговатом мозге (n. dorsalis, n. ambiguus) имеет место мозаичный и полиморфный характер изменений – преобладают признаки цитотропного эффекта вируса гриппа, такие как отек, вакуолизация, хроматолиз, реже пикноз и гиперхроматоз. Подобную топографию

изменений наблюдали авторы [18,25], которые считают стволовые структуры (центры автономной нервной системы) наиболее возможными путями инвазии вируса гриппа в ЦНС, а следовательно, фокусирующими цитотропный эффект вируса, с возможностью репликации и персистенции возбудителя. Авторы исходят из результатов вовлечения клеток *bulbus olfactorius, n. dorsalis* и *n. ventralis* блуждающего нерва в продолговатом мозге в продукцию цитокинов IL-1 β и TNF- α в «острой» фазе, т.е. в первые 10-15 часов инфекции у мышей. В период наибольшей потери массы тела и выраженного «endpoint» в наших условиях опыта мы наблюдали необратимые изменения в этих же структурах *n. vagus* – апоптоз ядер и массивный отек нейронов и их отростков.

В нашем материале доминирует нарастающий периваскулярный отек с расширением перинуклеарных цистерн, скопления липофусцина особенно в *n. dorsalis* (рис. 2B), а также широкий спектр поражений миелина вплоть до коллапса внутреннего мезаксона и дегенерации аксоплазмы.

Реакция нейроглиоцитов (олигодендроцитов) неоднозначна и проявляется в «остром» периоде до 72 часов

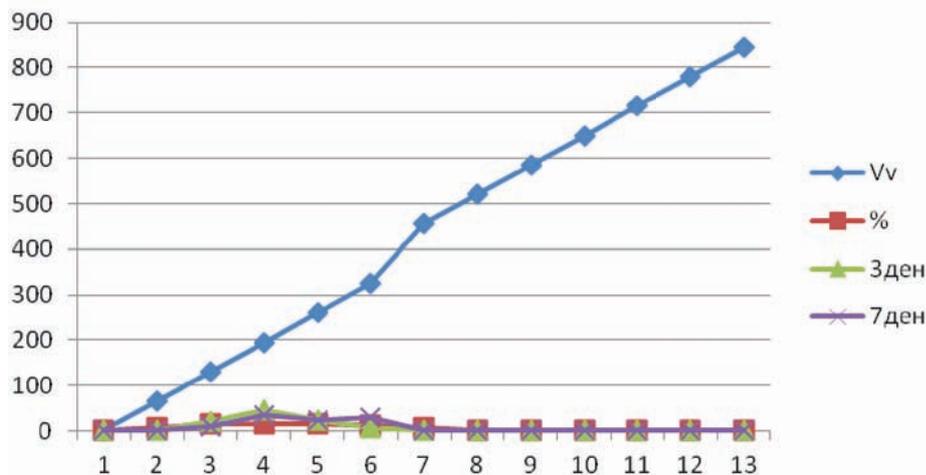


Рис. 3. Реакция нейронов слоя V центральной извилины коры больших полушарий у мышей спустя 3-7 дней после интраназальной инокуляции вируса гриппа А(Н3N1). По оси абсцисс-частота класса нейронов по Vv в %, по оси ординат – объемные фракции нейронов (Vv) в $\mu\text{м}^3$

Восходящий характер морфологических изменений, прицельное поражение апикальных дендритов и сомы в анализируемых структурах согласуются с данными о высокой цитокин-синтезирующей активности в центрах автономной нервной системы, гипоталамусе, ромбовидной ямке и миндалевидных ядрах, в которых имеет место экспрессия TNF- α и IL-1бета, а также накопление вирусной mRNA [18,23,25]. Структурными предпосылками провоспалительной реакции в «острой» фазе могут быть выявленные нами сдвиги дисциркуляторного характера, а также «трансформированные» мембраны ГЭС со скоплениями частиц белкового материала именно в периоде до 72 часов с последующим спадом клинически проявляемой актив-

ности вируса, а в дальнейшем, синхронно со снижением инфекционной активности вируса, гипертрофией, укрупнением глыбок хроматина и различных гранулярных включений.

Морфологический анализ экспериментального материала, а именно, вегетативных и моторных ядер блуждающего нерва (*n. dorsalis, n. ambiguus*), а также осевых цилиндров шейного и грудного сегментов блуждающего нерва показали следующее: общий характер структурных изменений сводится к диффузному отеку нейронов и глиоваскулярных структур, в том числе, эндотелиоцитов кровеносных капилляров и появлению т.н. периваскулярных «муфт». В дополнение к изменениям в цитоархитектонике коры больших полушарий у мышей (рис. 3), при интраназальной инокуляции вируса гриппа А (H₃N₁) [5], следует подчеркнуть нарастающий характер поражения стволовых структур - *n. vagus*, особенно, в продолговатом мозге - *n. dorsalis, n. ambiguus*, причем, эти изменения в верхних отделах были выражены резче, чем в нижних отделах *n. vagus*, таких как шейные ганглии и непосредственно осевые цилиндры.

ности вируса, но персистирующими изменениями в аксонах, соме и апикальных дендритах из *n. dorsalis* и *n. ambiguus* блуждающего нерва. Многие исследователи расценивают указанные сдвиги, как вирусный энцефалит и проявление реакции гиперчувствительности замедленного типа [7,25], а также как признаки генерализованной инфекции. Допускается возможность проникновения в ЦНС генома вируса гриппа не только по структурам *n. vagus*, но и другими множественными путями инвазии, в частности, *b. olfactorius*, вестибуло-кохлеарный путь, спинномозговая жидкость. Не нашел подтверждения тезис гематогенной диссеминации антигена вируса гриппа в головной мозг [15,17,24].

Hansen M.K., и соавт., Kubota T., и соавт., и Ji J.F., и соавт. [13,14,16] в условиях односторонней ваготомии наблюдали снижение продукции TNF- α и дельта-активности на ЭЭГ у крыс. Авторы подчеркивают ответную реакцию различных клеточных типов на ваготомию в ЦНС и центрах n. vagus в плане снижения экспрессии цитокинов и хемокинов, что, со своей стороны, уменьшает провоспалительный пул.

Таким образом, результаты исследования различных структурных уровней блуждающего нерва от осевых цилиндров до вегетативных и моторных ядер в продолговатом мозге позволяют заключить, что парасимпатическая нервная система (n. vagus) может служить одним из вероятных путей проникновения и воспроизведения геномных структур вируса гриппа А (H₃N₂) в ЦНС при экспериментальной инфекции у мышей.

ЛИТЕРАТУРА

1. ცაგარელი ზ., გოგიაშვილი ლ. – ცოლიმილი ნერვი (პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა), როგორც ცნს გრიპის ვირუსის ტრანსნერვული ინვაზიის ერთ-ერთი გზა ინფლუენზა ვირუს 31 მოდელებზე. პროფ. ნ. ქავთარაძის დაბ. 80 წლისთავისადმი მიძღვნილი კონფერენცია (ზეპირი მოხსენება). თბილისი: 2007.
2. Ерман Б.А., Шестопалова Н.М., Бочаров А. Ф. и др. Ультраструктурная патология нейровирусных инфекций М.: Наука; 1984; 100.
3. Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е. Вопросы патогенеза поражения больших полушарий головного мозга и подкорковых ядер при вирусной инфекции. В кн.: Материалы международной конференции «Неврология от рождения до старости» 2003; 165-167.
4. Цинзерлинг И.А., Воробьев С.Л., Зарубаев В.В. и др. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом А/Н₁Н₁ в 2009-2010 гг. по аутопсии. Арх. патол. 2011; 6(73): 21-26.
5. Abashidze T.V., Gogiashvili L.E., Tsagareli Z.G. – The morphology and pathogenesis of lesion in mice brain cortex under influenza virus A (H₃N₂ 1/62) infections. GMN 2011; 195(6): 95.
6. De Groot J., Chusid J.G. Correlative neuroanatomy, appleton and lange. USA, CA, 1991; 193-208.
7. Garigliani M. M., Habyarimana A., Lambrecht B. et al. Influenza A strain-dependent pathogenesis in fatal H₁N₁ and H5N1 subtype infections of mice. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16(4): 595-603.
8. Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H₁N₁) influenza viruses circulating in humans. Science 2009; 325: 197.
9. Gill J.R., Sheng Z.-M., Ely S.F. et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H₁N₁ viral infections. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010; 134: 235-243.
10. Gochler L.E., Gaykema R.P., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R. Vagal immune – to – brain communication: a visceral chemosensory pathology. Auton. Neurosci. 2000; 85: 40-59.
11. Guide for the Care and Use of Lab. Animals. Inst. of Lab. Animal Resources, National Academy Press. Washington: DC; 1996; 1-2.
12. Guarner J., Falcon-Escobedo R. Comparison of the pathology caused by H₁N₁, H₅N₁ and H₃N₂ influenza viruses. Arch. Med. Res. 2009; 40 (8): 655-61.
13. Hansen M.K., Taishi P., Chen Z., Krueger J.M. – Vagotomy blocks the induction of interleukin 1beta (IL-1beta) in RNA in the brain of rats in response to systemic IL-1 beta. J. Neurosci. 1998; 18: 2247-2253.
14. Ji J.F., Dheen S.T., Kumar S.D., He B.P., Tay S.S. Expression of cytokines and chemokines in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve after right vagotomy. Mol. Brain Res. 2005; 42: 47-57.
15. Know M.S., Seo J.J., Lee J.K., Lee H.K., Jung J.S., Jang J.E., Park S.H., Su H.W. The repeated immobilization stress increases IL-beta immunoreactivities in only neurons, but not astrocyte or microglia in hippocampal CA-region, Striatum and paraventricular nucleus. Neurosci. Lett. 2008; 403: 258-263.
16. Kubota T., Fang J., Guan Z., Brown R.A., Krueger J.M. Vagotomy attenuates tumor necrosis factor-alpha induced sleep and EEG delta – activity in rats. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001; 280: 1213 – 1220.
17. Kumar SS., Buckmaster PS. Neuron-specific nuclear antigen NeuN is not detectable in gerbil substantia nigra pars reticulata. Brain Res. 2007; 1142: 54-60.
18. Leyva-Grado V.H., Churchill L., Wu M. et al. Influenza virus- and cytokine-immunoreactive cells in the murine olfactory and central autonomic nervous systems before and after illness onset. J. Neuroimmunol. Author manuscript; available in PMC 2010; 1-9.
19. Matsuda K., Park C.H., Sunden Y. et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. Vet. Pathol. 2004; 41: 101-107.
20. Reed L.J., Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. Am. J. Hyg. 1938; 27: 493-497.
21. Schlesinger R.W., Husak P.J., Bradshaw G.L., Panayotov P.P. Mechanisms in natural and experimental neuropathogenicity of influenza viruses: evidence and speculation. Adv. Virus Res. 1998; 50: 289-379.
22. Shieh W.J., Blau D.M., Denison A.M. et al. 2009 pandemic influenza A (H₁N₁): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. Am. J. Pathol. 2010; 177(1): 166-175.
23. Wang G., Zhang J., Li W., Xin G., Su J., Gao J., Zhang H., Ling, Jiao X., Li K. Apoptosis and proinflammatory cytokine responses of primary mouse microglia and astrocytes induced by human H₁N₁ influenza virus. Cell Mol. Immunol. 2008; 5: 113-120.
24. Xu T., Qiao J., Zhao K. et al. Acute respiratory distress syndrome induced by avian influenza A (H₅N₁) virus in

mice. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006;174:1011-7.
25. Yamada M., Bingham J., Payne J. Multiple routes of invasion of wild-type Clade 1 highly pathogenic avian in-

fluenza H5N1 virus into the central nervous system (CNS) after intranasal exposure in ferrets. Acta Neuropathologica 2012; 124(4): 505-516.

SUMMARY

FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE VAGUS NERVE NUCLEI CHANGES IN THE MEDULLA OBLONGATA (N. AMBIGUUS, N. DORSALIS), INDUCED BY INFLUENZA A (H₃N₂) IN EXPERIMENT

^{1,2}Gogiashvili L., ^{1,2}Abashidze T., ¹Tsagareli Z., ¹Dgebuadze M., ¹Kvachadze T.

¹Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, A.N. Natishvili Institute of Morphology;

²D. Tvildiani Medical University "Aieti", Tbilisi, Georgia

Morphological changes of the brain cortex IV-V layers, the structures of n. ambiguus, n. dorsalis and n. vagus ganglia on the model of influenza virus A strains (H₃N₂) MLD₅₀ in number 50 microns intranasal inoculation in mice aged 6-8 weeks were studied.

For assessment of virus-induced pathology 2 series of experiments were carried out. Electron microscopy, morphometric and histological methods, including by Nissl stain were used. LD dose, daily loss of body weight with access to the so-called "endpoint" determined previously. Experimental period from 48 hours to 12 days.

It is shown that in n.vagus stem structures in the medulla oblongata (n. dorsalis, n. ambiguus) have the mosaic and

the polymorphic nature of the changes - signs of influenza virus cytotropic effect, such as swelling, vacuolation, chromatolysis, less pyknosis and hyperchromatosis. In the period of the greatest weight loss and expressed «endpoint» irreversible changes in the stem structures associated with n. vagus - apoptotic nuclei and neurons massive edema, lipofuscin accumulation have taken place.

Results of the study suggest that the parasympathetic nervous system (n. vagus) may be one of the possible route of influenza A virus (H₃N₂) genomic structures transnerval invasion in the central nervous system during experimental infection.

Keywords: Influenza virus, mice, n. vagus, m. oblongata, n. ambiguus, n. dorsalis, morphology.

РЕЗЮМЕ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЯДЕР БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В ПРОДОЛГОВАТОМ МОЗГЕ (N.AMBIGUUS; N.DORSALIS), ИНДУЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА А (H₃N₂) В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

^{1,2}Гогияшвили Л.Е., ²Абашидзе Т.В., ¹Цагарели З.Г., ¹Дгебуадзе М.А., ¹Квачадзе Т.И.

¹Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Нативили; ²Медицинский университет «Аieti» им. Д. Твильдиани, Тбилиси, Грузия

Изучены морфологические изменения в IV-V слоях коры больших полушарий, в структурах n. ambiguus, n. dorsalis и ганглиях блуждающего нерва после интраназальной инокуляции вируса гриппа А (H₃N₂) в эксперименте на мышах в возрасте 6-8 недель на модели интраназальной инокуляции 10 MLD₅₀ вируса в количестве 50 мк.

Для выявления вирусиндуцированной патологии проведены 2 серии экспериментов. Использовали электронномикроскопический, морфометрический и гистологический методы исследования, в том числе окраску по Нисслию. Предварительно определялась полулетальная доза, оценивалась ежедневная потеря массы тела с выходом на т. н. «endpoint». Период эксперимента от 48 часов до 12 дней.

Показано, что в стволовых структурах n.vagus в продолговатом мозге (n. dorsalis, n. ambiguus) имеет место мозаичный и полиморфный характер изменений – признаки цитотропного эффекта вируса гриппа, такие как отек, вакуолизация, хромотолиз, реже пикноз и гиперхроматоз. В период наибольшей потери массы тела и выраженного «endpoint» имели место необратимые изменения в стволовых структурах, ассоциированных с n. vagus – апоптоз ядер и массивный отек нейронов, отложение липофусцина.

Результаты исследования позволяют заключить, что парасимпатическая нервная система (n. vagus) может служить одним из вероятных путей проникновения и воспроизведения геномных структур вируса гриппа А (H₃N₂) в ЦНС на экспериментальной модели.

რეზიუმე

მოგრძო ტვინის ცთომილი ნერვის ბირთვების (n. ambiguus; n. dorsalis) ვირუსული გრიპით A (H₃N₂) ინდუცირებული ცვლილებების ფუნქციური მორფოლოგია ექსპერიმენტში

¹ლ. გოგიაშვილი, ^{1,2} თ. აბაშიძე, ¹ზ. ცაგარელი, ¹მ. დგებუაძე, ¹თ. კვაჭაძე

¹ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ალ. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი; ²დ. ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი “აიეტი”, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია თავის ტვინის დიდი ჰემისფერობის IV-V შრეების, მოგრძო ტვინის n. ambiguus; n. dorsalis სტრუქტურების და ცთომილი ნერვის განვლილების მორფოლოგიური ცვლილებები ვირუსის 10 MLD₅₀ დოზით 50 მკ. რადიონობის ინტრანაზალური ინოკულაციის შემდეგ ექსპერიმენტში 6-8 კვირის ასაკის თავებში.

ვირუსინდუცირებული პათოლოგიის გამოვლენის მიზნით ჩატარებულია ექსპერიმენტების 2 სერია. გამოიყენებოდა კვლევის ელექტრონომიკროსკოპული, მორფომეტრული და ჰისტოლოგიური მეთოდები, მათ შორის - შეღებვა ნისლის მეთოდით. წინასწარ ისაზღვრებოდა ნახევრადელექტალური დოზა, ფასდებოდა სხეულის მასის დღიური დანაკარგი ე.წ. “endpoint”-ის განსაზღვრით. ექსპერიმენტის პერიოდი - 48 საათი - 12 დღე.

ნაჩვენებია, რომ vagus-ის ღეროვან სტრუქტურებში

მოგრძო ტვინში (n. ambiguus; n. dorsalis) ადგილი აქვს მოზაიკური და პოლიმორფული ხასიათის ცვლილებებს - გრიპის ვირუსის ციტოტროპული ეფექტის ნიშნებს, როგორცაა შეშუპება, ვაკუოლიზაცია, ქრომატოლიზი, იშვიათად - პიკნოზი და პიპერქრომატოზი. სხეულის მასის მაქსიმალური შემცირების პერიოდში გამოხატული “endpoint”-ის დროს მოგრძო ტვინის შესწავლილი ბირთვების სტრუქტურებში ადგილი აქვს შეუქცევად ცვლილებებს, დაკავშირებულს n. vagus-თან - ბირთვების აპოპტოზს, ნეირონების მასიურ შეშუპებას და ლიპოფუსცინის ჩალაგებას.

გამოკვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა (კერძოდ, n. vagi) შეიძლება წარმოადგენდეს გრიპის ვირუსის A (H₃N₂) გენოზური სტრუქტურების ცნს-ში ტრანსნერვული ინვაზიის ერთ-ერთ შესაძლო გზას ვირუსული გრიპის ექსპერიმენტულ მოდელზე.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРОМАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ И ФИБРОБЛАСТОВ В РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гвамичава Т.А., Гаччиладзе И.А., Мачавариани Т.Г., Гогишвили Л.Е.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили;
Институт морфологии им. А. Н. Натишвили, Тбилиси, Грузия

Опухоль это целостная система, где паренхима и строма находятся в тесном биологическом единстве. Установление морфо-функциональных основ коррелятивных взаимоотношений структур эпителиального и соединительнотканного генеза в раковых опухолях имеет определяющее значение для понимания характера бластоматозного роста. Нет сомнения в том, что именно нарушения взаиморегулирующих отношений между структурными элементами паренхимы и стромы играют решающую роль на всех этапах становления рака толстой кишки и молочной железы [1,3,5,6,12,13].

Исследованию паренхимы рака посвящено большое количество работ. Значение же стромы в прогрессировании опухолевого процесса изучено недостаточно, хотя и представляется весьма значимым для установления морфологических аспектов опухолевого роста. Исследование стромальных элементов рака различной локализации вызвано интересом к изучению и сопоставлению особенностей развития и формирования стромы гормонозависимых и негормонозависимых опухолей, соответственно рака молочной железы и толстого кишечника.

В каждом случае возникновения злокачественного новообразования имеет место нарушение иммунного статуса, т.е. возникает иммунодефицитное состояние организма различного характера и степени [2,4,7,8,9,11]. В этой связи весьма интересны морфологические исследования посвященные местным иммунным реакциям, в частности определению структурно-функциональных особенностей стромальных лимфоцитов, а также изучению морфологических особенностей фибробластов в опухолях различной локализации.

Исходя из изложенного, целью настоящего исследования является изучение морфологических особенностей лимфоцитов и фибробластов различной степени зрелости в строме рака толстой кишки и молочной железы.

Материал и методы. Исследования проводили на послеоперационном материале (12 наблюдений рака толстой кишки и 12 наблюдений рака молочной железы). Наряду с гистологическими, материал изучался электронномикроскопическими и иммуноцитохимическими методами. Электронно-радиоавтографически изучали синтез ДНК-3Н тимидином, РНК-3Н уридином, и синтез аминокислот 3Н - глицином, 3Н - пролином, 3Р-гистидином.

Для иммуноцитохимического исследования использовали моноклональные антитела ОКТ-3, ОКТ-04, ОКТ-8, соответственно для выявления Т- лимфоци-

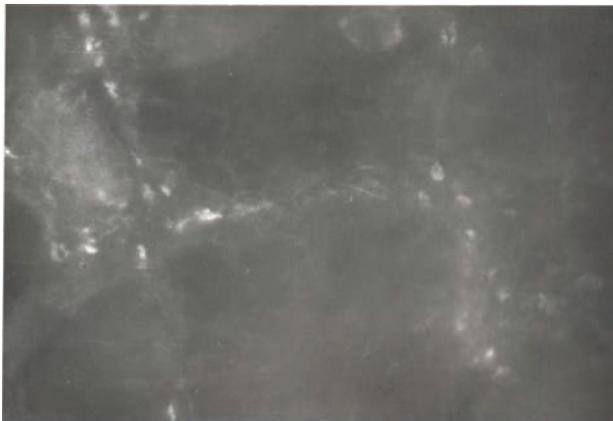


Рис. 1. Т-супрессоры в раке толстой кишки. Иммуноцитохимическое исследование. X 240

Т-супрессоры, исходя из их функциональных особенностей, обеспечивают блокаду развития клеток эффекторов как В- так и Т- ряда. Они ответственны за толерантность и торможение иммунного ответа. Т-хелперы же как известно, осуществляют контроль за функцией Т-супрессоров, они могут стимулировать дифференцировку Т-супрессоров и усиливать их функциональную деятельность. Однако уменьшение количества Т-хелперов приводит к нарушению их контроля за дифференцировкой и функцией Т-супрессоров.

тов, и их субпопуляции Т-хелперов, Т-супрессоров, а также моноклональные антитела для выявления В-лимфоцитов.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что в строме рака местные иммунные реакции выражены умеренно. Иммунокомпетентные клетки представлены в основном лимфоцитами.

Электронно-радиоавтографически, наличие в некоторых лимфоцитах синтеза ДНК указывает на то, что эти клетки способны пролиферировать, хотя удельный вес таких клеток невелик.

Слабое же мечение средних лимфоцитов радиоактивными предшественниками РНК и смеси аминокислот связано, по-видимому, с низкой иммунной реакцией в строме опухоли. Привлекает внимание значительное снижение количества крупных лимфоцитов. Вероятно, в строме аденокарцином исчезновение крупных лимфоцитов приводит к угнетению естественной резистентности организма у людей при возникновении злокачественной опухоли.

Иммуноцитохимическое исследование позволило выделить изменение соотношения популяций Т-лимфоцитов, в частности, уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, превалирование Т-супрессоров (рис. 1) и уменьшение количества Т-хелперов (рис. 2).

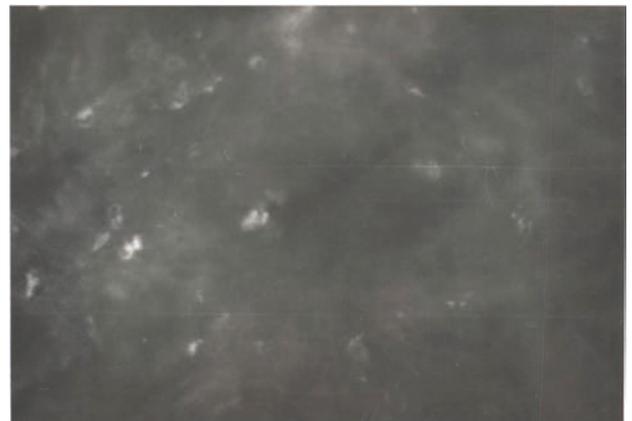


Рис. 2. Малое количество Т-хелперов в раке толстой кишки. Иммуноцитохимическое исследование X 240

В строме рака толстой кишки и молочной железы выявляется также популяция В-лимфоцитов. Указывая на роль В-лимфоцитов, следует иметь в виду их непосредственное разрушающее воздействие на опухолевые клетки, выработку ими противоопухолевых антител и их функциональное воздействие на макрофаги и Т-лимфоциты.

Уменьшение количества В-лимфоцитов и изменение соотношения Т- и В-лимфоцитов приводят к дисбалансу

иммунного ответа на рост опухоли и, в определенной степени, способствуют прогрессии рака.

Другими структурными элементами стромы, которые взаимосвязаны с иммунокомпетентными клетками являются фибробласты [5,10,12-14]. Исходя из существующего положения, о том, что фибробласты вырабатывают т.н. фактор роста и вместе с другими клетками соединительной ткани являются короткодистанционными регуляторами микроокружения клеток, становится понятной роль этих клеток в поддержании гомеостаза в процессах регенерации и патологии, в частности при опухолевом росте. Фибробласты определяют направленность и исход процесса восстановления структуры ткани или пролонгирование изменений в ней. Это связано со способностью фибробластов секретировать не только коллаген, гликозаминогликаны (ГАГ), но также и протеогликаны. При раке же происходит нарушение дифференцировки фибробластов [5,19,13], что подтверждается электронно-радиоавтографическим исследованием синтеза ДНК, РНК и смеси аминокислот.

Проведенное исследование показало, что в строме рака превалирует количество юных фибробластов активно синтезирующих ДНК (рис. 3).

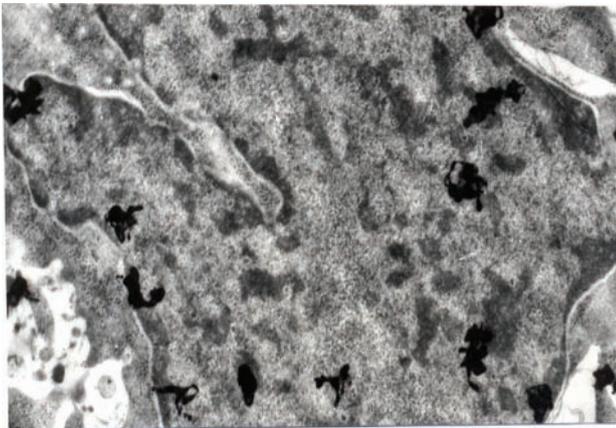


Рис. 3. Меченные 3Н-тимидином ДНК-синтезирующие юные фибробласты в раке толстой кишки. Электронно-радиоавтографическое исследование. X 10000

Зрелые коллагенпродуцирующие фибробласты по размеру и по структурно-функциональным особенностям можно разделить на средние и большие. Средние фибробласты встречаются в различных формах рака. Что же касается больших фибробластов, активно синтезируемых смесь аминокислот, то они обнаруживаются преимущественно в скirrosных формах рака (рис. 4). Исследование показало, что в фибробластах происходят определенные морфо-функциональные сдвиги, которые проявляются в извращении их специфической функции. В этом аспекте немалое значение имеют синтезируемые фибробластами сульфатированные ГАГ, которые

осуществляют контроль за величиной лимфоцитарной инфильтрации и миграцией лимфоцитов. Между тем, несульфатированные фракции в строме рака толстой кишки и молочной железы значительно преобладают над сульфатированными.

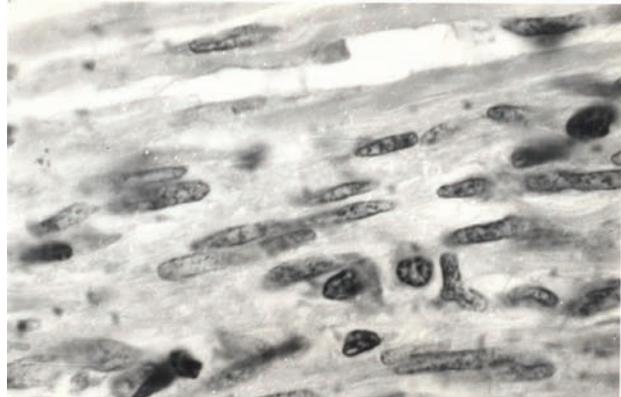


Рис. 4. Большие фибробласты в скirrosной форме рака молочной железы. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. X1000

Считаем, что изменение химического состава основного вещества стромы рака, является также одной из значимых предпосылок нарушения местных иммунных реакций, что в свою очередь способствует инвазии раковых клеток.

Таким образом, в строме рака происходят сложные сдвиги (разнонаправленная структурная дифференцировка фибробластов, изменение химического состава основного вещества, извращение процессов фибрилlogenеза, нарушение местных иммунных реакций). В целом эти явления можно обозначить как структурно-функциональную перестройку, которая охватывает комплекс изменений в различных направлениях, имеющих неодинаковое биологическое значение. Мы разделяем мнение ряда авторов [6,9,11], что клеточные элементы стромы, компоненты межклеточного вещества являются источниками сигналов, стимулирующих или сдерживающих активность опухоли и имеющими значение в многоступенчатом механизме как опухолевой трансформации клеток, так и ее прогрессии. Иными словами, морфо-функциональные особенности стромы рака толстой кишки и молочной железы влияют на тканевой гомеостаз, с чем, вероятно, связано дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н.М., Данилова И.А. Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения при раке желудка кишечного типа. Архив патологии 2011; 3: 31-34.
2. Андреева Е.Р., Буравкова А.В. Взаимодействие мезенхимальных стромальных и иммунокомпетентных клеток человека. Физиология человека 2010; 5: 110-120.

3. Василенко И.В., Кондратюк Р.Б. Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения в опухолях и их особенности при раке желудка кишечного и диффузного типа. Онкология (Украина) 2006; 8 (1): 14-18.
4. Мнихович М.Н., Тернов М.М. Ультраструктурное изучение изменений иммунного ответа стромы молочной железы при фиброзно-кистозной болезни и раке молочной железы; сравнительное морфологическое исследование. Патология 2011; 8(2): 61-84.
5. Beck A.N., Sangoi A.R., Leung S., Marinelli R.J., Nielson T.O., Vande-Vijver V., Van de Rijn M., Koller D. Systematic Analysis of breast cancer. Morphology of Stromal Features. Sci. Trans. Med. 2011; 3: 108-113.
6. Bruce Or, Dziura R. Pathology of Breast Cancer. Gynecology and Cytopathology 2009; (2d): 21-32.
7. Cirri P., Chiaruggi P. Cancer associated fibroblast the dark of the colon. Am. J. cancer Res. 2011; 1(4): 482-497.
8. Conti J., Gareth Th. The role of tumor stroma in Colorectal Cancer invasion and metastasis. Cancer 2011; 3: 2160-2168.
9. Erreni M., Mantovari A., Allavena P. Tumor-associated Macrophages (TAM) and inflammation in colorectal cancer. Cancer 2011; 4 (2): 141-154.
10. Larriba M. Novel snail I target proteins in human cancer. Plos. One. 2010; 3.
11. Mouwad R., Spano J.Ph., Khayat M.P. Lymphocyte Infiltration in breast cancer: a key prognostic factor Should not be ignored. Journal of clinical oncology 2011; 20: 44-71.
12. Tisty T.D., Coussense L.M. Tumor Stroma and Regulation of Cancer Development. Annual Review of Pathology 2005; (1); 119-150.
13. Webster J. Variation of stromal signatures in breast and colorectal cancer. J. Pathology 2005; 4:182-188.
14. Yoschimo Kikuchi F. et al. Periostin is expressed in pericyptal fibroblasts and cancer associated with fibroblast in the colon. Am. Clin. Pathol. 2010; 134 (1): 71-79.
15. Yostrimoto K., Mazaru K., Watanabe M. Interaction between stromal fibroblasts and colorectal cancer. Cancer 2005 3: 117-122.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF STROMAL FIBROBLASTS AND LIMPLOCITES IN COLON AND BREAST CANCER

Gvamichava T., Gachechiladze I., Machavariani T., Gogiashvili L.

Tbilisi I. Javakhishvili State University, A.N. Natishvili, Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

Stromal substance, lymphocytes (populations and subpopulations) and different mature fibroblasts were studied in the colon and breast cancers by the histology, electron microscopy, and immunocytochemistry and electron radioautographic methods.

In cancer stroma marked decrease the total number of T and B cells, in addition to a disturbance of the relations between populations and subpopulations, witch leads to the imbalance of the immune response to tumor growth.

In the colon and breast cancer the disturbance of the specific function of fibroblasts and the violation of their cytodifferentiation occur. The above is confirmed by the electronradioautography study of DNA, RNA and amino-acid mixture synthesis. Perversion of the specific function appears by the decrease the number of sulfated glycosaminoglycans and increase the number of nonsulfated fraction. We believe that the change of the cancer stromal chemical substance composition is also one of the basic precondition of local immune response damage, which in turn promotes cancer cells invasion.

Keywords: Stromal substance, lymphocytes, colon cancer, breast cancer.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРОМАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ И ФИБРОБЛАСТОВ В РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гвамичава Т.А., Гачечиладзе И.А., Мачавариани Т.Г., Гогиашвили Л.Е.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Институт морфологии им. А. Н. Нативили, Тбилиси, Грузия

Методами гистологического, электронномикроскопического, иммуноцитохимического и электронно-радиоавтографического исследования в раковых опухолях толстой кишки и молочной железы изучены стромальные субстанции - лимфоциты (популяции и субпопуляции) и фибробласты различной степени зрелости.

В опухолевой строме отмечено уменьшение общего количества Т- и В-лимфоцитов, наряду с нарушением соотношений между популяциями и субпопуляциями, приводящим к дисбалансу иммунного ответа на рост опухоли.

При раке толстой кишки и молочной железы происходит также извращение специфической функции фибробластов, нарушение их цитодифференцировки. Указанное подтверждается электронно-радиоавтографическим исследованием синтеза ДНК, РНК и смеси аминокислот. Извращение же специфической функции проявляется уменьшением количества сульфатированных гликозаминогликанов и увеличением количества несulfатированной фракции. Считаем, что изменение химического состава основного ве-

щества стромы рака является также одной из основных предпосылок нарушения местных иммунных реакций, что, в свою очередь, способствует инвазии опухолевых клеток.

რეზიუმე

სტრომული ლიმფოციტების და ფიბრობლასტების მორფოლოგიური დახასიათება მსხვილი ნაწლავის და ძუძუს კიბოში

თ. დვამინავა, ი. გაჩეჩილაძე, თ. მაჭავარიანი,
ლ. გოგიაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ალ. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

ჰისტოლოგიური ელექტრონულ-მიკროსკოპიული, იმუნოციტოქიმიური და ელექტრონულ-რადიო-ავტოგრაფიული მეთოდებით შესწავლილია მსხვილი ნაწლავის და ძუძუს კიბოს სტრომული ელემენტები - ლიმფოციტები (პოპულაციები, სუბ-პოპულაციები) და სხვადასხვა დიფერენცირების მქონე ფიბრობლასტები.

სიმსივნის სტრომაში ვლინდება T- და B-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობის შემცირება, აღინიშნება თანაფარდობის დარღვევა, ლიმფოციტების პოპულაციებსა და სუბპოპულაციებს შორის, რაც განაპირობებს სიმსივნურ ზრდაზე იმუნური პასუხის დისბალანსს.

მსხვილი ნაწლავის და ძუძუს კიბოს დროს სტრომაში მიმდინარეობს ფიბრობლასტების სპეციფიკური ფუნქციის გაუკუღმართება და მათი ციტოდიფერენცირების დარღვევა. აღნიშნული მტკიცდება ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიულად დნმ-ის, რნმ-ის და ამინოჰაქსების სინთეზის შესწავლისას.

სპეციფიკური ფუნქციის გაუკუღმართება კი ვლინდება მათ მიერ გამომუშავებული სულფატირებული გლიკოზამინოგლიკანების რაოდენობის შემცირებით და არასულფატირებული ფრაქციის რაოდენობის ზრდით. სავარაუდოა, რომ ძირითადი ნივთიერების ქიმიური შემადგენლობა კიბოს სტრომაში წარმოადგენს ადგილობრივი იმუნური რეაქციების ცვლილების კიდევ ერთ პირობას, რაც, თავისთავად, ხელს უწყობს კიბოს უჯრედების ინვაზიას.

* * *