

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 10 (223) Октябрь 2013

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 10 (223) 2013

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, Нодар Гогебашвили, 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, Тинатин Чиковани, 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, Tinatin Chikovani, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, 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 ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

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

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

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

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები 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:

Demetrashvili Z., Lashkhi I., Ekaladze E., Kamkamidze G. COMPARISON OF INTRAVENOUS PANTOPRAZOLE WITH INTRAVENOUS RANITIDINE IN PEPTIC ULCER BLEEDING	7
Лахно И.В. СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ПЛОДА В ПРОЦЕССЕ КОРРЕКЦИИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ	11
Chogovadze N., Jugeli M., Gachechiladze M., Burkadze G. PECULIARITIES OF CYCLIN D1 EXPRESSION IN REPRODUCTIVE AND MENOPAUSAL WOMEN WITH CERVICAL HYPERKERATOSIS	17
Суладзе Н.Н., Шишниашвили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Харисчаришвили И.З. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА НА МИНЕРАЛИЗАЦИЮ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА	21
Шутурминский В.Г. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ БАЗИСОВ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ	25
Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Ц.И. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА С УЧЕТОМ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОЖИ	31
Целуйко В.И., Яковлева Л.Н., Вашакидзе З.С. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	35
Исаев Г.Б., Манафов С.С., Алиева Н.З. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЗАПОРОМ.....	41
Каусова Г.К., Карабаева А.И. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ФУТБОЛЬНОГО КЛУБА «КАЙРАТ» г. АЛМАТЫ.....	47
Topuria T., Barnabishvili N., Chubinishvili O., Topuria M., Guledani N., Maisuradze E. THE ROLE OF PARVOVIRUS IN THE ETIOLOGY OF SOMATIC PATHOLOGY	56
Lomsadze G., Enukidze M., Machavariani M., Kiparoidze S., Gogebashvili N., Sanikidze T. β_2 -ADRENERGIC REGULATION OF T LYMPHOCITES FUNCTION (IN VITRO STUDY)	60
Плясунова М.М., Антелава Н.А., Бекая Г.Л., Имнашвили Т.З., Квачадзе И.Д. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	65
Самсеишвили Н.Т., Биланишвили И.Г., Сурмава А.Г., Хизанишвили Н.А., Нанобашвили З.И. ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА НА РАЗВИТИЕ И ГЕНЕРАЛИЗАЦИЮ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	72
Gogilashvili K., Zurmukhtashvili M., Tsiclauri M., Imnadze I., Amiranashvili I. LASER INDUCED FLUORESCENCE SPECTROSCOPY FOR DETECTION OF ERLIKH ADENOCARCINOMA (A PILOT STUDY).....	76

Логоша А.И., Слисаренко А.В., Огиенко М.Н., Бумейстер В.И., Приходько О.А. РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА.....	80
Sujashvili R., Bakuradze E., Modebadze I., Dekanoidze D. UBIQUITIN IN COMBINATION WITH ALCOHOL STIMULATES PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HEPATOCYTES	86
Дзnelашვილი Н.О., Касрадзе Д.Г., Таварткиладзе А.Г., Мариамидзе А.Г., Джинчвеладзе Д.Н. ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕЛАТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ	91
Буадзе Е.П., Бочоришвили Р.И., Паилодзе Н.О., Абуладзе Н.Б. ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ТЕКСТИЛЬНЫХ САЛФЕТОК «ЛНР»	96

HAYKA

COMPARISON OF INTRAVENOUS PANTOPRAZOLE
WITH INTRAVENOUS RANITIDINE IN PEPTIC ULCER BLEEDING

^{1,2}Demetrashvili Z., ²Lashkhi I., ¹Ekaladze E., ¹Kamkamidze G.

¹Tbilisi State Medical University; ²Kipshidze Central University Hospital, Tbilisi, Georgia

Bleeding is a common and potential life threatening complication of peptic ulcer diseases. Recently, endoscopic hemostasis has been the treatment of first choice for bleeding peptic ulcer. However, acute recurrent bleeding after initial hemostasis by endoscopy has been reported to occur in 4% to 30% of cases, and the mortality rate in these patients is high [2,11,13,19,20].

It has been estimated that blood clot formation and fixation process on the surface of gastric ulcer happens faster and more effective at high pH levels. Accordingly, sharp decrease of gastric secretion prevents bleeding and recurrences [15]. High dose infusion of proton pump inhibitors (PPI) are known to decrease gastric secretion for a long time and faster leading to neutral pH level compared to infusion of H₂ receptors blockers [7,12,14]. Thus, a high-dose PPI is theoretically better than an H₂-receptor antagonist as a treatment to prevent rebleeding of peptic ulcers.

The aim of our study is to compare the efficacy of intravenous pantoprazole and ranitidine for prevention of rebleeding of peptic ulcers following initial endoscopic hemostasis.

Material and methods. From October 2010 to December 2012, all patients with melena, hematemesis, or both, had emergent gastroduodenoscopy performed within 24 h of admission to the emergency units of Kipshidze Central University Hospital. 89 patients with active bleeding ulcers or ulcers with major signs of recent bleeding were treated with epinephrine injection or thermocoagulation. Patients with successful initial hemostasis were enrolled in this study. Criteria for exclusion was: the presence of other possible bleeding sites (for example, gastric cancer, esophageal varices) and coexistence of an acute illness (for example, sepsis, acute respiratory failure, acute myocardial infarction).

Gastroduodenoscopy was performed within 24 h of hospital admission. The equipments used were the Pentax EPK-1000 (Pentax Corp., Tokyo, Japan). Bleeding intensity has been evaluated with Forrest classification [5]. Epinephrine (diluted 1:1000) was injected over and around the bleeding area. The thermocoagulation was made by ERBE ICC 200 (Tubingen, Germany). Hemostasis was defined as no endoscopic evidence of bleeding during 5 min of observation after therapy.

Patients with successful initial hemostasis were randomly assigned to two groups. One group was (n=45) treated with intravenous pantoprazole (Controloc, Nycomed GmbH - Takeda, Germany), with an initial dose of 40 mg and subsequently with 40 mg every twelve hours during the first three days, followed by 40 mg a day orally. The other group (n=44) was treated with intravenous ranitidine (Zantac, GlaxoSmithKline, United Kingdom), with an initial dose of 50 mg and subsequently every eight hours during the first three days, followed by 150 mg ranitidine every 12 h.

Patients were feeding parenterally. Light diet was administered to the patients from the second day of blockage the bleeding during 48-72 hour; afterwards they were fed with regular diet. Blood test was made every day. Blood transfusion was arranged only in case of decreased hemoglobin level below 70g/L.

Observation on rebleeding had been continued for 4 weeks. When rebleeding was suspected, a second endoscopy was performed immediately. If hemostasis could not be achieved, surgical intervention was performed.

All patients were requested to return to the outpatient clinic 14 d and 4 wk after initial hemostasis.

Descriptive statistics methods were used to characterize each variable. Comparison of continuous variables was performed by independent samples t-test or the Mann-Whitney U test according to the normality of the variables. Categorical variables were evaluated by two-tailed Chi-square test or Fisher's exact test where appropriate. The threshold for statistical significance was set to P<0.05. Statistical tests were performed by SPSS 16.00 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results and their discussion. Therapeutic gastroduodenoscopy was performed to 93 patients with bleeding of ulcer etiology. Initial hemostasis was not achieved in 4 patients who had profuse bleeding and they underwent emergency surgery.

The other 89 patients with successful endoscopic hemostasis were assigned to either pantoprazole (n=45) or ranitidine (n=44) therapies. Data regarding the clinical characteristics of patients at entry are summarized in Table 1. Both

groups were identical from the point of clinical symptoms, localization and size of ulcer and bleeding severity view. Data of the treatment are presented in Table 2. One (2,2%) patient had rebleeding in pantoprazole group. Repeated endoscopic intervention was not successful- bleeding could not be blocked, thus the patient underwent urgent surgical treatment. 6 (13,6%) patients from Ranitidine group had recurrence of bleeding. Repeated endoscopy was performed in all these patients: bleeding was stopped in 3 cases with epinephrine injection and thermocoagulation, but in other 3 patients were surgically treated as endoscopic hemostasis had no effect. None of the patients died of uncontrolled rebleeding. The frequency of rebleeding was significantly low in the group of pantoprazole compared to ranitidine group (2,2% vs 13,6% P=0,046.) Difference between these groups was not statistically reliable in terms of emergency surgery (2,2% vs 6,8%), the length of hospital stay (6,7±3,3 vs 7,4±4,3 d) and mortality (0% vs 0%).

Results of usage of PPI intravenous forms for treatment of bleeding with different etiology are published in different scientific works. Most of the works indicate effectiveness of PPIs compared to H2-receptors antagonists in terms of rebleeding prevention [2,4,6,8-10,18]. On the other hand according to some scientific works difference is not reliable and the results are identical [11,17].

Infusion forms of first representatives of PPI (Omeprazole and Lansoprazole) are not used in Georgia - because of non-existence of these forms in our country. Pantoprazole (Controloc, Nycomed GmbH - Takeda, Germany) is the first registered and widely used PPI infusion form in Georgia. Our research was planned and conducted exactly considering the foresaid data. The research indicated the frequency of rebleeding in pantoprazole and ranitidine groups were 2,2% and 13,6% accordingly and the difference was statistically reliable. The data suggest that pantoprazole is more effective than ranitidine for preventing rebleeding in bleeding ulcer patients. Similar results are received by other researchers [6,10,18].

According to existing data permanent infusion of ranitidine is more effective compared to intermittent bolus infusion in terms of increase of intragastric pH. At the same time higher dose of ranitidine (300mg/24h) has long-termed effect (maintained near pH=7) than conventional (150 mg/24h) dose [1]. Some works estimate sharp (in 20 minutes) and long-termed (almost 24 hour) increase of gastric pH till 7 when treatment starts with infusion of single bolus of 80 mg pantoprazole followed by permanent infusion (8mg/hour) of the drug [3,16]. Despite that we have not used such higher doses and permanent infusion regimes of the preparations the prevalence of pantoprazole was evident.

Table 1. Base-line characteristics of the study patients with bleeding peptic ulcers n (%)

Parametrs	Pantoprazole group n=45	Ranitidine group n=44	p
Age (yr) (SD)	57,4 (16,5)	60,4 (14,7)	0,37
Gender (M:F)	34:11	35:9	0,65
Smoking	25	22	0,6
Alcohol abuse	8	9	0,79
NSAID use	13	11	0,68
Hemoglobin (g/L) (SD)	101 (33)	99 (36)	0,79
Endoscopic findings			
Ulcer size (cm) (SD)	1,5 (0,9)	1,4 (0,8)	0,58
Ulcer site			0,69
Stomach	14	12	
Duodenum	31	32	
Forrest 1a	4 (8,9)	3 (6,8)	0,72
Forrest 1b	9 (20)	10 (22,7)	0,75
Forrest 2a	18 (40)	20 (45,5)	0,47
Forrest 2b	10 (22,2)	8 (18,2)	0,64
Forrest 2c	4 (8,9)	3 (6,8)	0,72

Table 2. Clinical outcomes of pantoprazole and ranitidine groups n (%)

Parametrs	Pantoprazole group n=45	Ranitidine group n=44	p
Rebleeding	1 (2,2%)	6 (13,6%)	0,046
Emergency operation	1 (2,2%)	3 (6,8%)	0,3
Hospital days (SD)	6,7 (3,3)	7,4 (4,3)	0,39
Mortality	0	0	N/A

In this study, there were no significant differences between the pantoprazole and ranitidine groups with regard to the need for emergency surgery, hospital stay or mortality. Some existing data are similar to our results [6,8,10], although according to some other works this difference is statistically reliable with benefit to pantoprazole [4,18,9].

Conclusion

After endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers, intravenous pantoprazole is more effective than ranitidine for the prevention of rebleeding.

REFERENCES

1. Ballesteros MA, Hogan DL, Koss MA, Isenberg JI. Bolus or intravenous infusion of ranitidine: effects on gastric pH and acid secretion. A comparison of relative efficacy and cost. *Ann Intern Med* 1990; 112(5): 334-339.
2. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations of the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152(2): 101-113.
3. Brunner G, Luna P, Hartmann M, Wurst W. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1996; 69(3): 225-231.
4. Chung IK, Lee DH, Kim HU, Sung IK, Kim JH. Guidelines of treatment for bleeding peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54(5): 298-308.
5. Forrest JA, Finlayson ND, Sherman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394-397.
6. Gashi Z, Joksimovic N, Dragusha G, Bakalli A. The efficacy of PPI after endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer and role of *Helicobacter pylori*. *Med Arh* 2012; 66(4): 236-239.
7. Geus WP. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000; 232: 10-20.
8. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Rajares JM. Proton pump inhibitors versus H₂-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 19(7): 917-926.
9. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 928-937.
10. Hsu PI, Lo GH, Lo CC, Lin CK, Chan HH, Wu CJ, Shie CB, Tsai PM, Lai KH. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for prevention of rebleeding after endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol* 2004; 10(24): 3666-3669.
11. Jensen DM, Pace SC, Soffer E, Comer GM; 315 Study Group. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(9): 1991-1999.
12. Labenz J, Peitz U, Leusing C, Tillenburg B, Blum AL, Borsch G. Efficacy of primed infusions with high dose

ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized controlled study. *Gut* 1997; 40(1): 36-41.

13. Lu LS, Lin SC, Kuo CM, Tai WC, Tseng PL, Chang KC, Kuo CH, Chuah SK. A real world report on intravenous high-dose and non-high dose proton pump inhibitors therapy in patients with endoscopically treated high-risk peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 858612.

14. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, Huluk T, Gut A, Halter F, Husler J, Inauen W. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(2): 351-357.

15. Patchett SE, O'Donoghue DP. Pharmacological manipulation of gastric juice: thromboelastographic assessment and implications for treatment of gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1995; 36(3): 358-362.

16. Pratha VS, Hogan DL, Lane JR, Williams PJ, Burton MS, Lynn RB, Karlstadt RG. Inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion by pantoprazole and omeprazole in healthy adults. *Dig Dis Sci* 2006; 51(1): 123-131.

17. van Rensburg C, Barkun AN, Racz I, Fedorak R, Bornman PC, Beglinger C, Balanzo J, Deviere J, Kupsinskas L, Luehmann R, Doerfler H, Schafer-Preuss S. Clinical trial: intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicentre, multinational, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(5): 497-507.

18. Wang J, Yang K, Ma B, Tian J, Liu Y, Bai Z, Jiang L, Sun S, Li J, Liu R, Hao X, He X. Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009; 23(4): 287-299.

19. Yamada S, Wongwanakul P. Randomized controlled trial of high dose versus continuous intravenous infusion pantoprazole as an adjunct therapy to therapeutic endoscopy in massive bleeding peptic ulcer. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(3): 349-357.

20. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, Sodhi JS, Mujeeb SA, Khan MA, Shah NA, Shafi HM. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(4): 716-721.

SUMMARY

COMPARISON OF INTRAVENOUS PANTOPRAZOLE WITH INTRAVENOUS RANITIDINE IN PEPTIC ULCER BLEEDING

^{1,2}Demetrashvili Z., ²Lashkhi I., ¹Ekaladze E., ¹Kamkamidze G.

¹Tbilisi State Medical University; ²Kipshidze Central University Hospital, Tbilisi, Georgia

Following successful endoscopic therapy in patients with peptic ulcer bleeding, rebleeding occurs in 4% to 30% of cases. Rebleeding remains the most important determinant

of poor prognosis. The aim of our study is to compare the efficacy of intravenous pantoprazole and ranitidine for prevention of rebleeding of peptic ulcers following initial endoscopic hemostasis.

In our study patients who had gastric or duodenal ulcers with bleeding received combined endoscopy therapy with injection of epinephrine and thermocoagulation. Patients with initial hemostasis were randomly assigned to two groups. One group (45 patients) was treated with intravenous pantoprazole, with an initial dose of 40 mg and subsequently with 40 mg every twelve hours during the first three days, followed by 40 mg a day orally. The other group (44 patients) was treated with intravenous ranitidine, with an initial dose of 50 mg and subsequently every eight hours during the first three days, followed by 150 mg ranitidine every 12 h. In all case of rebleeding repeated endoscopy was performed.

One patient (2,2%) had rebleeding in pantoprazole group.

Bleeding could not be blocked by repeated endoscopic intervention, thus the patient underwent emergency surgery. 6 patients (13,6%) from ranitidine group had recurrence of bleeding. Repeated endoscopy was performed in all these patients: bleeding was stopped in 3 cases endoscopically, other 3 patients were surgically treated urgently as endoscopic hemostasis was not successful. None of the patients died of uncontrolled rebleeding. The frequency of rebleeding was significantly low in the group of pantoprazole compared to ranitidine group (2,2% vs 13,6% $P=0,046$). There were no statistically significant differences between the groups with regard to need for emergency surgery (2,2% vs 6,8%), the length of hospital stay ($6,7\pm 3,3$ vs $7,4\pm 4,3$ d) and mortality (0% vs 0%).

After endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers, intravenous pantoprazole is more effective than ranitidine for the prevention of rebleeding.

Keywords: peptic ulcer bleeding, pantoprazole, ranitidine.

РЕЗЮМЕ

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ПАНТОПРАЗОЛА И РАНИТИДИНА ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

^{1,2}Деметрашвили З.М., ²Лашхи И.М., ¹Екаладзе Э.Н., ¹Камкамидзе Г.К.

¹Тбилисский государственный медицинский университет,

²Университетская клиника им. акад. Н. Кипишидзе, Тбилиси, Грузия

Рецидив кровотечения по сей день является значимым фактором, определяющим неблагоприятный прогноз, даже после успешной эндоскопической терапии у больных с язвенным кровотечением рецидив развивается в 4-30% случаев.

Целью данного исследования является сравнение эффективности внутривенного применения пантопразола и ранитидина для профилактики рецидива кровотечения язвенной болезни после первичного эндоскопического гемостаза.

Больным с гастродуоденальными язвенными кровотечениями проводили эндоскопическую терапию инъекцией адреналина и термокоагуляцией. Пациенты после гемостаза были рандомизированы в две группы. I группу (n=45) лечили внутривенным введением пантопразола, в начальной дозе 40 мг каждые двенадцать часов в течение первых трех суток, затем 40 мг в день перорально. II группу (44 пациентов) лечили внутривенным введением ранитидина, в начальной дозе 50 мг через каждые восемь часов, в течение первых трех дней, затем 150 мг ранитидина каждые 12 часов. Во всех случаях рецидива кровотечения выполнялась повторная эндоскопия.

В группе пантопразола рецидив кровотечения развился у одного (2,2%) пациента. Кровотечение не смогли остановить эндоскопическим методом, больному была сделана срочная операция. В группе ранитидина рецидив кровотечения развился у 6 (13,6%) пациентов. Повторная эндоскопия была выполнена во всех случаях: кровотечение было остановлено в 3 случаях эндоскопически, в остальных случаях проведена экстренная операция, так как эндоскопически гемостаз не был достигнут. Случаев летальности от неконтролируемого повторного кровотечения не отмечено. Частота рецидива кровотечения была значительно ниже в группе пантопразола по сравнению с группой ранитидина (2,2% против 13,6%, $p=0,046$). Не обнаружено никаких статистически значимых различий между группами в отношении необходимости экстренной операции (2,2% против 6,8%), продолжительности пребывания в стационаре ($6,7\pm 3,3$ против $7,4\pm 4,3$ дн.) и смертности (0% против 0%).

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что внутривенное введение пантопразола после эндоскопического лечения кровоточащих гастродуоденальных язв более эффективно, чем ранитидина.

რეზიუმე

ინტრავენური პანტოპრაზოლის და რანიტიდინის მოქმედების ეფექტურობის შედარება
გასტროდუოდენური წყლულოვანი სისხლდენის დროს

^{1,2}ზ. დემეტრაშვილი, ²ი. ლაშვი, ¹ე. ეკალაძე, ¹გ. კამკამიძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

²აკად. ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

გასტროდუოდენური წყლულოვანი სისხლდენის ენდოსკოპური მეთოდით შეჩერების შემდეგ სისხლდენის რეციდივი აღინიშნება 4-30%-ში. იგი ცუდი პროგნოზის განმაპირობებელი მნიშვნელოვანი ფაქტორია.

კვლევის მიზანი იყო ინტრავენური პანტოპრაზოლის და ინტრავენური რანიტიდინის ეფექტურობის შედარება წყლულოვანი სისხლდენის რეციდივის პროფილაქტიკის თვალსაზრისით საწყისი ენდოსკოპური ჰემოსტაზის შემდეგ.

ავადმყოფებს, რომლებსაც აღენიშნებოდა კუჭის ან თორმეტგოჯა ნაწლავის სისხლდენი წყლული, უტარდებოდა ენდოსკოპური მკურნალობა ეპინეფრინის ინექციით და თერმოკოაგულაციით. პაციენტები, რომლებთანაც მიიღწეოდა ჰემოსტაზი განაწილდნენ ორ ჯგუფში: I ჯგუფის პაციენტებს (n=45) მკურნალობა ჩატარდა ინტრავენური პანტოპრაზოლით, საწყისი დოზით 40 მგ 12 სთ-ში ერთხელ პირველი 3 დღის განმავლობაში, შემდეგ - 40 მგ პერორალურად დღეში ერთხელ; II ჯგუფის პაციენტებს (n=44) მკურნალობა ჩატარდა ინტრავენური რანიტიდინით, საწყისი დოზა - 50 მგ 8 სთ-ში ერთხელ 3 დღის განმავლობაში, მე-4 დღიდან - 150 მგ 12 სთ-ში ერთხელ პერორალურად. სისხლდენის რეციდივის შემთხვევაში ყველა ავად-

მყოფს უკეთებოდა განმეორებითი ენდოსკოპია. პანტოპრაზოლის ჯგუფში სისხლდენის რეციდივი განუვითარდა 1 (2,2%) პაციენტს; სისხლდენის გაჩერება ენდოსკოპურად ვერ მოხერხდა. ავადმყოფს გაუკეთდა გადაუდებელი ოპერაცია. რანიტიდინის ჯგუფში სისხლდენის რეციდივი აღინიშნა 6 (13,6%) შემთხვევაში. 3 შემთხვევაში სისხლდენა შეჩერდა ენდოსკოპური ჩარევით, 3 შემთხვევაში სისხლდენის შეჩერება ვერ მოხერხდა და სამივე შემთხვევაში ჩატარდა გადაუდებელი ოპერაცია. არც ერთი პაციენტი არ გარდაცვლილა. სისხლდენის რეციდივის სისშირე მნიშვნელოვნად დაბალი იყო პანტოპრაზოლის ჯგუფში, რანიტიდინის ჯგუფთან შედარებით (p=0,046). შესადარებელ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად არასარწმუნო განსხვავება აღინიშნა გადაუდებელი ოპერაციების (2,2% vs 6,8%), სტაციონარში საწოლდღეების (6,7±3,3 vs 7,4±4,3 დღე) და სიკვდილიანობის (0% vs 0%) მიხედვით.

ამრიგად, გასტროდუოდენური წყლულოვანი სისხლდენის ენდოსკოპური მკურნალობის შემდეგ სისხლდენის რეციდივის პროფილაქტიკის მიზნით ინტრავენური პანტოპრაზოლი უფრო ეფექტურია, ინტრავენურ რანიტიდინთან შედარებით.

СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ПЛОДА В ПРОЦЕССЕ КОРРЕКЦИИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Ляхно И.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Преэклампсия (ПЭ) развивается на фоне активации функции стресс-реализующих систем, что находит свое отражение в напряженном функционировании системы гемостаза. В этом значительную роль играют

наследственные и приобретенные факторы тромбофилии, изменение цитокинового баланса с выраженным провоспалительным сдвигом, эндотелиальная дисфункция и гипоксическое поражение мембран форменных

элементов крови [6,10]. Ранняя диагностика тромбофилии у беременных является сложной в практическом плане задачей, что связано с финансовыми расходами, отсутствием в рутинной практике родовспомогательных учреждений, а иногда и низкой информативностью тестов [10,12].

Иницирующую роль в патогенезе ПЭ играет нарушение формирования маточно-плацентарного звена кровообращения. Известно, что чем выше агрегация тромбоцитов, тем больше вероятность развития ПЭ у пациенток с наличием дикротической выемки в фазу ранней диастолы и повышенной сосудистой резистентности по данным доплерометрии в маточных артериях [1,5,6]. Поэтому существующая доктрина профилактики ПЭ предусматривает применение малых доз ацетилсалициловой кислоты в периоде с 12 до 16 недель беременности [12]. Повышенный уровень вазоконстрикторов в результате ишемии плаценты приводит к системным реакциям, препятствующим формированию устойчивого вагоинсулярного паттерна регуляции материнской гемодинамики в I половину беременности, что сопровождается отсутствием физиологической гиперволемии и повышением центральной симпатической барорефлекторной активности [2,5]. Периферический вазоспазм находит свое проявление во вторичных изменениях маточно-плацентарной и плодово-пуповинной гемодинамики. При этом оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и тромбофилия экстраполируют свое влияние на плаценту в виде гиповаскуляризации, атероза сосудов, тромбозов и инфарктов [6,10,13]. Ишемический некроз синцитиотрофобласта провоцирует развитие системного воспалительного ответа организма беременной, спутником которого является хроническая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Существует предположение, что описанные изменения, приводящие к генерализованному артериальному спазму, могут быть инициированы мощным венозным застоем. Нарушения венозного кровообращения обусловлены повышением внутрибрюшного давления и ухудшением венозного оттока от нижних конечностей. При этом причиной системного воспалительного ответа являются не только продукты гипоксического распада плацентарных клеток, но и некроза гепатоцитов [13].

Вызывает интерес возможность использования вено-тонических и дезагрегантных средств у беременных с ПЭ. Указанными свойствами обладает диосмин [1,8,9]. Накоплен достаточный опыт применения препаратов этого биофлавоноида во время беременности. Установлено, что использование диосмина обеспечивает защиту мозга плода от влияния П-6 материнского происхождения и служит профилактикой девиантного социального поведения в будущем. Рекомендованная

доза для человека в качестве нейротектора плода составляет 8,1 мг/кг массы тела в день, что для беременной массой 60 кг составляет около 50 мг/сутки [11]. Однако влияние диосмина на функциональное состояние плода достаточно не исследовано.

Целью исследования явилось изучение показателей агрегации тромбоцитов и состояния регуляторных систем плода у беременных с преэклампсией.

Материал и методы. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике Харьковской медицинской академии последипломного образования. Находившиеся под наблюдением беременные были проинформированы до включения в исследование о методах и цели исследования, показаниях и о возможных осложнениях. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Обследовано 124, беременных в сроках гестации 34-38 недель, у 30 из них беременность протекала физиологически (I группа). II группу составили 48 беременных с ПЭ легкой и средней степени, которые получали гипотензивную терапию в соответствии с клиническим протоколом № 676 Министерства Здравоохранения Украины. III группу составили 46 женщин с ПЭ, которым дополнительно назначали полусинтетический диосмин в виде таблеток в дозе 600 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Изучали агрегационные свойства тромбоцитов в динамике проводимого лечения с использованием компьютеризированного агрегометра AP2110 «Солар» (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в концентрации 5,0 мкмоль/л и коллаген в концентрации 5 мкг/мл.

Для изучения уровня регуляторных систем плода проводили изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) плода на 10-минутных записях с помощью неинвазивного ЭКГ монитора «Cardiolab Babycard» НТЦ «ХАИ-Медика» (Харьков, Украина) в периоды двигательной активности плода. Оценивали параметры фетальной ЭКГ и кардиотокограммы (КТГ).

Полученные результаты обработаны статистически методами параметрической статистики (среднее – М, ошибка – m) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования позволяют считать, что у беременных с ПЭ была повышена агрегационная способность тромбоцитов (таблица 1). У беременных II и III клинических групп было отмечено возрастание обратимой агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию низкими дозами

пуринов и коллагена, что демонстрирует повышенную склонность к тромбозам и является отражением коагулопатии потребления. Под влиянием применения диосмина отмечалась нормализация показателей агрегатограммы, что, по всей вероятности, может послужить основой для улучшения гемодинамики в маточно-плацентарном контуре. Известная взаимосвязь агрегации тромбоцитов, вазоактивных простагландинов

и оксида азота позволяют считать влияние диосмина эндотелиопротекторным [1,6,13]. Следует полагать, что этот биофлавоноид повышает антиагрегационную функцию эндотелия и положительно влияет на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Нормализация тромбоцитарного гемостаза в сочетании с повышением венозного тонуса создают предпосылки для улучшения микроциркуляции в организме беременных.

Таблица 1. Показатели агрегации тромбоцитов у обследованных беременных

Показатели, ед. изм.	I группа	II группа	III группа
Агрегация с АДФ в концентрации 5,0 мкмоль/л, %	61,1±8,4	До лечения	
		78,9±14,1*	79,6±13,5*
		После лечения	
		76,0±12,3*	60,7±0,4
Агрегация с коллагеном в концентрации 5 мкг/мл, %	60,3±5,2	До лечения	
		75,2±10,6*	76,8±9,4*
		После лечения	
		72,2±11,4*	60,9±12,5

* - различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Таблица 2. Показатели ВСП плодов у обследованных беременных

Показатель, ед. измерения	I группа	II группа		III группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDNN, мс	46,2±8,2	12,3±1,7*	28,4±5,2*	12,4±2,8*	45,9±10,0
RMSSD, мс	22,4±3,4	8,1±0,8*	14,6±5,5*	8,2±1,6*	22,6±8,1
pNN50, %	8,6±1,0	2,1±0,2*	5,9±2,1*	5,6±0,9*	8,5±2,4
SI, усл. ед.	140,6±22,8	1450,2 ±148,6*	850,3±98,4*	1464,2±52,4*	420,6±65,9*
AMo, %	38,2±7,4	62,5±6,6*	56,3±18,1*	64,8±6,2*	45,4±9,2*
TP, мс ²	1634,8±364,2	384,8±61,2*	458,6±56,1*	362,4±54,3*	820,4±86,6*
VLF, мс ²	1315,2±282,8	194,2±23,8*	225,6±42,4	174,8±34,2*	506,8±92,4*
LF, мс ²	192,6±31,1	145,6±25,1*	156,0±25,4*	152,6±26,8*	218,3±41,4*
HF, мс ²	95,2±19,4	44,2±14,1*	68,5±12,4*	32,1±11,9*	96,4±15,2
T/QRS	0,06±0,02	0,12±0,04*	0,10±0,02*	0,11±0,03*	0,07±0,02*
STV, мс	8,6±2,0	5,1±2,2*	4,2±1,7*	5,8±2,6*	8,3±3,2
LTV, мс	26,0±9,4	38,2±14,5*	32,6±6,2*	41,4±10,3*	30,8±9,6*

* - различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Список сокращений, использованных в таблице 1:
SDNN – стандартное отклонение кардиоинтервалов;
RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар RR - интервалов;
pNN50 – процент количества пар последовательных кардиоинтервалов, отличающихся более чем на 50 мс;
AMo – число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды (или попавших в модальный интервал) в % к объему выборки;
SI – стресс-индекс, который определяется отношением высоты гистограммы к ее ширине и характеризует степе-

нь напряжения регуляторных систем организма;
TP – общая мощность спектра ВСП;
VLF – мощность ВСП в области очень низких частот;
LF – мощность ВСП в области низких частот;
HF – мощность ВСП в области высоких частот;
STV – показатель разности между средними пульсовыми интервалами, зарегистрированными в течение предыдущего и последующего промежутка, который равен 1/16 минуты;
LTV – среднее значение разницы между минимальным и максимальным пульсовыми интервалами за каждую минуту.

Показатели ВСР плода на фоне ПЭ демонстрировали снижение всех фрактальных составляющих в периоды двигательной активности (таблица 2). Можно считать, что наличие тромбофилии у обследованных пациенток нашло отражение в изменении функции регуляторных систем плода, что подтверждает существующие представления о том, что реакции плода на любые воздействия определяются уровнем гемодинамических процессов в провизорном органе – плаценте [3,4,7]. Установлено уменьшение TP, снижение мощности VLF и LF диапазона, незначительная активность HF компонента волновой части спектра. У плодов беременных II и III групп отмечалось доминирование центрального симпатического контура регуляции, что подтверждалось относительным возрастанием вклада LF в общую мощность спектра. При этом уменьшение SDNN отражало увеличение роли периферических звеньев контроля сердечного ритма и напряженное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Парасимпатические влияния по данным значений RMSSD и pNN50 не играли значительной роли в регуляции гемодинамики плода. Уровень показателя KTG STV, соответствующий вагусной активности на фоне эпизодов дыхательных движений плода, имел тенденцию к снижению. Это сопровождалось большей ригидностью ритма плода у пациенток с ПЭ. Важным фактом следует считать снижение уровня VLF, что было связано с нарушением эрго- и трофотропных реакций плода и манифестировало энергодефицитное состояние. Значение SI, определявшееся симпатическими влияниями на миокард плода и характеризовавшее функциональные резервы регуляторных систем, увеличивалось по сравнению с контрольными значениями.

У беременных с ПЭ поддержание внутриутробной гемодинамики требовало слишком больших затрат со стороны миокарда плода. SI в этой группе составил более 550 усл. ед., а АМо – более 55,1%. Значение T/QRS также характеризовало ухудшение метаболизма миокарда. По-видимому, в развитии дистресса плода у беременных с ПЭ ведущую роль играли симпатoadреналовые механизмы.

Механизмы контроля сердечной деятельности плода представляли собой совокупность нейро-гуморальных влияний, точкой приложения которых являлся синусовый узел. Безусловно, миокард был подвержен воздействию со стороны множества биологически активных веществ, в том числе вазоактивных субстанций, медиаторов стресса и воспаления [7]. Постоянное взаимодействие симпатического и парасимпатического звена автономной нервной регуляции являлось инструментом обеспечения гемодинамических процессов плода путем «подстройки» под текущие потребности организма. При этом парасимпатическая регуляция была выражена незначительно. В большинстве наблюдений у пациентов II и III групп отмечалось преобладание симпатической регуляции над парасимпатической. При этом наличие тахикардии было проявлением централизации гемодинамики под влиянием симпатического барорефлекса. Негативное воздействие катехоламинов на миокард плода проявлялось ухудшением метаболических процессов. Это послужило основанием утверждать, что в патогенезе антенатальных децелераций значительную роль играет доминирование центрального симпатического контура регуляции при наличии формирующегося гипоксического поражения миокарда плода и угнетенного ответа синусового узла (рис.).

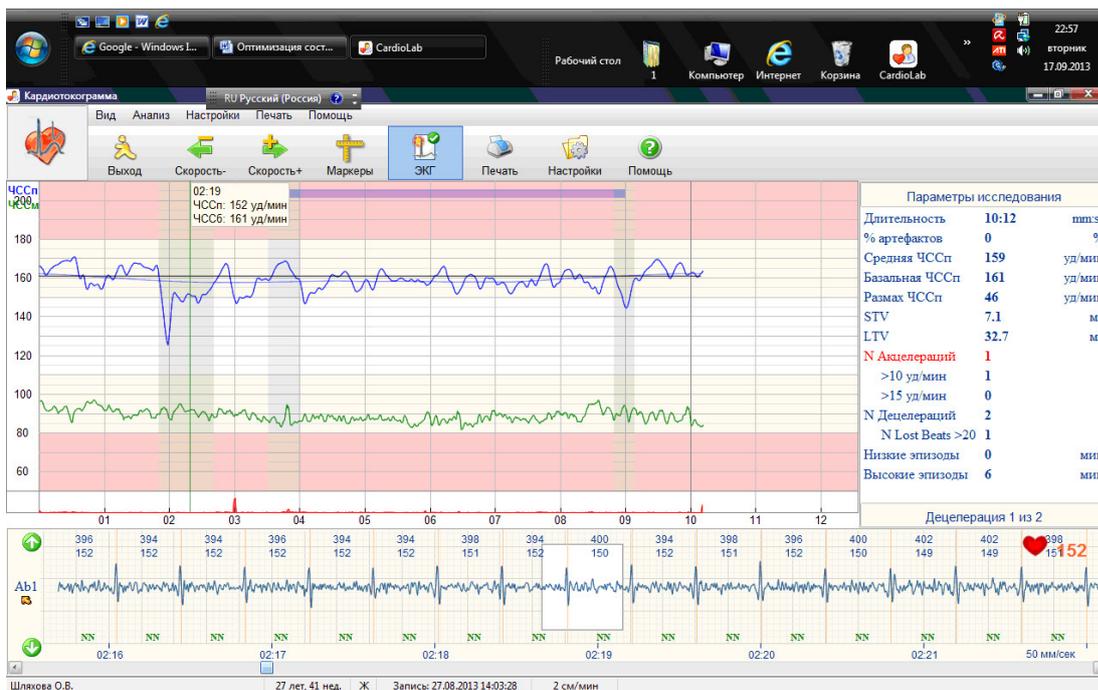


Рис. «Окно» в программе «Cardiolab Babycard» у пациентки с ПЭ (на KTG – 2 децелерации)

Под влиянием проведенного лечения у пациенток основной группы отмечалась тенденция к восстановлению пропорционального вклада всех звеньев автономной нервной регуляции в общую мощность спектра (таблица 2). Показатели, характеризующие ваго-инсулярное звено регуляции, практически не отличались от значений группы контроля. По всей вероятности, применение диосмина способствует восстановлению периодов кардиореспираторной синхронизации плода, то есть синусовой дыхательной аритмии. При этом гиперсимпатикотония все-таки сохранялась, что демонстрировало неполную независимость плода от влияния материнских вазоконстрикторов. Полученные результаты позволяют считать, что полусинтетический диосмин обладает нейропротекторным эффектом, улучшавшим состояние регуляторных систем плода у беременных с ПЭ. Однако использованная в работе методологическая база не позволяет делать окончательные выводы о терапевтической эффективности диосмина в отношении оптимизации регуляции гемодинамики плода и требует проведения широкомасштабных исследований.

Выводы:

1. У беременных с ПЭ отмечались проявления тромбофилии, что характеризовалось возрастанием обратимой агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию низкими дозами АДФ и коллагена.
2. Ухудшение состояния плода у беременных с ПЭ сопровождалось уменьшением всех фрактальных составляющих ВСР, а появление ригидности ритма и тенденция к брадикардии у плода связаны с центральной симпатической активностью на фоне угнетенного ответа синусового узла.
3. Применение полусинтетического диосмина по 1 таблетке (600 мг) 2 раза в сутки у беременных с ПЭ обладает выраженным дезагрегантным эффектом и улучшает состояние автономной нервной регуляции плода в ее проекциях на гемодинамику.
4. Восстановление периодов кардиореспираторной синхронизации плода позволяет считать влияние диосмина нейропротекторным, направленным на оптимизацию функции регуляторных систем плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А. и др. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции. Экспериментальная и клиническая фармакология 2010; 73(10):14-17.
2. Ahmed AS. Pre-eclampsia: haemodynamic changes. J. R. Soc. Health. 2002; 122(4):210-211.
3. Aziz W, Schlindwein FS, Wailoo M, Biala T, Rocha FC. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children. Clin Auton Res. 2012; 22(2):91-97.

4. Brown CA, Lee CT, Hains SM, Kisilevsky BS. Maternal heart rate variability and fetal behavior in hypertensive and normotensive pregnancies. Biol Res Nurs. 2008;10(2):134-144.
5. Courtar DA, Spaanderman ME, Aardenburg R, et al. Low plasma volume coincides with sympathetic hyperactivity and reduced baroreflex sensitivity in formerly preeclamptic patients J. Soc. Gynecol. Investig. 2006;13 (1):48-52.
6. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2: 543-549.
7. Karvounis EC, Tsipouras MG, Papaloukas C, Tsalikakis DG, Naka KK, Fotiadis DI. A non-invasive methodology for fetal monitoring during pregnancy. Methods Inf Med. 2010;49(3):238-53.
8. McGregor L, Bellangeon M, Chignier E, et al. Effect of a micronized purified flavonoid fraction on in vivo platelet functions in the rat. Thromb Res. 1999;94(4):235-40.
9. Milchev N, Markova D, Dimitrova E. Use of phlebodia in pregnant women with feto-placental insufficiency (preeclampsia). Akush. Ginek. 2008; 47(1):7-9.
10. Missfelder-Lobos H., Teran E., Lees C. et al. Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002; 19: 443-448.
11. Parker-Athill E, Luo D, Bailey A, et al. Flavonoids, a prenatal prophylaxis via targeting JAK2/STAT3 signaling to oppose IL-6/MIA associated autism. J. Neuroimmunol. 2009; 217 (1-2): 20-27.
12. Roberge S, Nicolaides K H, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41: 491-499.
13. Sugerman HJ. Hypothesis: preeclampsia is a venous disease secondary to an increased intra-abdominal pressure. Med Hypotheses. 2011;77(5):841-849.

SUMMARY

PATHOGENETIC PARTICULARITIES OF FETAL DISTRESS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Lakhno I.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

It was performed the investigation of the fetal regulatory systems condition with the heart rate variability method application in 94 women with preeclampsia. It was established that preeclamptic patients had thrombophilia that was accompanied by increased reversible aggregation of platelets in response to low doses of ADP and collagen stimulation. The fetal deterioration in this group was characterized by decreased fetal heart rate variability fractal

components with a relative predominance of the central sympathetic control circuit. The augmented sympathetic tone played the significant role in fetal rigid rhythm and decelerations appearance and has formed the fetal myocardium hypoxic injury and the suppressed sinus node response. The usage of semisynthetic diosmin 1 tablet (600 mg) 2 times daily in preeclamptic ladies has a pronounced disaggregant effect and improved fetal autonomic nervous regulation in its projections on hemodynamics. The restoration of the fetal cardiorespiratory synchronization periods has made it possible to consider that diosmine has neuroprotective effect that was directed on the fetal regulatory systems condition optimization.

Keywords: preeclampsia, thrombophilia, fetal distress, fetal regulatory systems, diosmin.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ПЛОДА В ПРОЦЕССЕ КОРРЕКЦИИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Лакно И.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Изучены показатели агрегации тромбоцитов и регуляторных систем плода методом анализа варибельности сердечного ритма у 94 беременных с преэклампсией. Установлено, что у беременных с преэклампсией отмечались проявления тромбофилии, что сопровождалось возрастанием обратимой агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию низкими дозами АДФ и коллагена. Ухудшение состояния плода у данного контингента характеризовалось уменьшением всех фрактальных составляющих варибельности сердечного ритма с относительным преобладанием центрального симпатического контура управления. В появлении ригидности ритма и децелераций значительную роль играла гиперсимпатикотония при наличии формирующегося гипоксического поражения миокарда плода и угнетенного ответа синусового узла. Применение полусинтетического диосмина по 1 таблетке (600 мг) 2 раза в сутки у беременных с ПЭ обладает выраженным дезагрегантным эффектом и улучшает

состояние автономной нервной регуляции плода в ее проекциях на гемодинамику. Восстановление периодов кардиореспираторной синхронизации плода позволяет считать влияние диосмина нейтропротекторным, направленным на оптимизацию функции регуляторных систем плода.

რეზიუმე

ნაყოფის სარეგულაციო სისტემების მდგომარეობა საშვილოსნოს პლაცენტური თრომბოფილიის კორექციის პროცესში პრეეკლამპსიით დაავადებულ ორსულებში

ი. ლახნო

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, ხარკოვი, უკრაინა

გულის რითმის ვარიაბელობის ანალიზის მეთოდით პრეეკლამპსიით დაავადებულ 94 ორსულზე შესწავლილია ნაყოფის თრომბოციტების აგრეგაციის და სარეგულაციო სისტემების მაჩვენებლები.

პრეეკლამპსიით დაავადებულ ქალებში გამოვლენილია თრომბოფილიის შემთხვევები, თრომბოციტების შექცევადი აგრეგაციის თანხლებით, ადფ-ს და კოლაგენის დაბალი დოზებით სტიმულაციის პასუხად. მოცემული კონტინგენტის ნაყოფის მდგომარეობის გაუარესება ხასიათდებოდა გულის რითმის ვარიაბელობის ფრაქტალური შემადგენლების შემცირებით მართვის ცენტრალური სიმპათიკური კონტურის სიჭარბით. რითმის რიგიდულობასა და დეცელერაციაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობდა პიპერსიმპათიკოტონია ნაყოფის მიოკარდიუმის პიპოქსიური დაზიანების ჩამოყალიბების და სინუსური კვანძის დათრგუნული პასუხის შემთხვევაში. ნახევრადსინთეზური დიოსმინის 1 ტაბ. დღე-ღამეში 2-ჯერ მიღებამ პრეეკლამპსიით დაავადებულ ორსულების მიერ უზრუნველყო თვალსაჩინო დეზაგრეგანტული ეფექტი და ნაყოფის ავტონომიური ნერვული რეგულაციის გაუმჯობესება. ნაყოფის კარდიორესპირაციული სინქრონიზაციის პერიოდების აღდგენა მიუთითებს დიოსმინის ნეიროპროტექტორულ თვისებებზე და მიმართულია ნაყოფის სარეგულაციო სისტემების ფუნქციების მოქმედების ოპტიმიზაციაზე.

PECULIARITIES OF CYCLIN D1 EXPRESSION IN REPRODUCTIVE AND MENOPAUSAL WOMEN WITH CERVICAL HYPERKERATOSIS

¹Chogovadze N., ¹Jugeli M., ²Gachechiladze M., ²Burkadze G.

¹Institute of Clinical Medicine, Department of Gynecology; ²N. Kipshidze Central University Clinic, Department of Pathological Anatomy, Tbilisi, Georgia

Cyclins are a family of regulatory proteins, playing a key role in cell cycle progression by activating cyclin-dependent kinase (CDK) enzymes. From this group of proteins cyclin D1 gained the major scientific interest due to its oncogenic properties and participation in cancerogenesis.

The synthesis of cyclin D1 is initiated in G1 phase of cell cycle in response to various mitogenic stimuli and forms a holoenzyme complexes with CDK 4 or CDK6 to carry out the phosphorylation of retinoblastoma protein (pRb) [11]. Phosphorylated pRb causes the release of the E2F transcriptional factor, which induces the expression of genes whose protein products are required for cell cycle progression from G1 to DNA synthesis phase (S phase). CDK- Cyclin D1 activity is regulated in part by cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs), among which is a p16INK4a. Inactivation of pRb through p16/cdk-cyclin/Rb with increased p16INK4a is considered as one of the major mechanisms of HPV associated cervical carcinogenesis [4,7]. However the exact role of cyclin D1 in cervical cancer development remains unclear.

Increased expression of p16INK4a has often been used as an immunohistochemical marker of HPV associated cervical dysplasia, together with other cell cycle proteins such as ki67 and p53 [8,9,13]. Amplification of cyclin D1 has been shown in many tumors, including bladder, breast and ovarian cancer [5]. However, there are controversial results in cyclin D1 expression and the role of this protein in cervical carcinogenesis and clinical outcome [2,6]. Cho et al [3] showed a decreased expression of cyclin D1 in cervical carcinomas, whilst according to Cheung et al increased expression of cyclin D1 is present in 33,3% of cervical cancers [2]. The immunohistochemical expression of cyclin D1 in cervical intraepithelial neoplastic (CIN) lesions also showed a variable results in different studies [1].

In our study we aimed to investigate the peculiarities of cyclin D1 protein expression in reproductive and menopausal women with cervical hyperkeratosis.

Material and methods. We examined conventional Pap smears of 1450 women. From which 958 were at reproductive age and 492 at menopause. 406 reproductive and 259 menopausal patients with hyperkeratotic Pap smears were followed by colposcopic examination, from which hyperkeratosis was proved in 389 and 243 cases respectively. In all cases of colposcopically proved hyperkeratosis directed biopsy with subsequent histopathological examination was performed.

Histopathological examination. Cervical tissue fragments, obtained by directed biopsy method, were routinely fixed in 10% neutral buffered formalin for 24 hours and paraffin-embedded using standard procedures. Serial sections (4 µm) were stained with routine haematoxylin and eosin method. Stained slides were evaluated by two independent pathologists.

Immunohistochemical study. Formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissue sections (3 µm) were deparaffinized in xylene and rehydrated by washing in serial dilutions of ethanol. Endogenous peroxidase was blocked using 3% hydrogen peroxide, after heat induced antigen retrieval. Monoclonal ready to use (RTU) antibody against cyclin D1 (®Dako) antigen was used for immunohistochemical staining. Visualisation was performed using EnVision kit (®Dako). The slides were then counterstained with haematoxylin and mounted in an aqueous medium.

Results and their discussion. *Histopathological study.* The presence of hyperkeratosis was found in 381 reproductive and 233 menopausal women. In reproductive women with histologically proved hyperkeratosis following changes were found: 198 (51,96%) cases of acute cervicitis, 138 (36,22%) patients with chronic cervicitis, 30 (7,87%) cases of cervical intraepithelial neoplasia – grade 1 (CIN1), 15 (3,93%) cases of cervical intraepithelial neoplasia – grade 2 (CIN2), 5 (1,31%) cases of cervical intraepithelial neoplasia – grade 3 (CIN3). In menopausal women with histologically proved hyperkeratosis 44 (18,88%) cases were accompanied with atrophic changes, 136 with atrophic cervicitis (58,37%), 12 (5,15%) with CIN1, 16 (6,86%) with CIN2 and 8 (3,43%) with CIN3.

Immunohistochemical study. Cyclin D1 protein expression was mainly nuclear. Cases with less than 10% of positive nuclei were considered as negative. Cyclin D1 positivity in <50% of cells was considered as low and >50% as high expression. The expression of cyclin D1 in cervical inflammatory lesions varied from 2 to 18% and did not considered as significant. High expression of cyclin D1 was found in 28 (93,3%) cases of CIN1 and in 8 (53,3%) cases of CIN2 in reproductive women. In menopausal women high cyclin D1 expression were found in 8 (66,7%) cases of CIN1 and 7 (43,8%) cases of CIN2. Only one CIN3 patient in reproductive woman was weakly positive with cyclin D1, all other CIN3 cases were cyclin D1 negative (Fig. 1, Fig.2a,b).

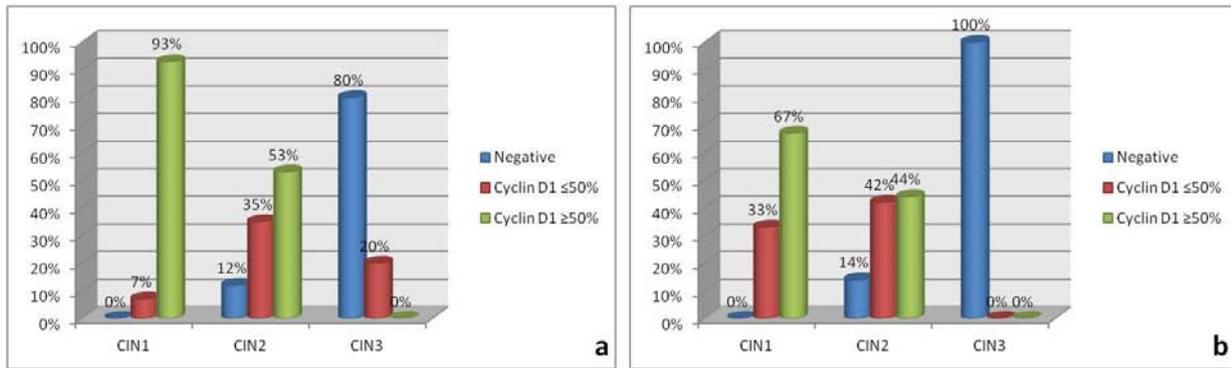


Fig. 1. Distribution of cyclin D1 expression in cervical intraepithelial neoplastic lesions of reproductive (a) and menopausal (b) women with hyperkeratosis

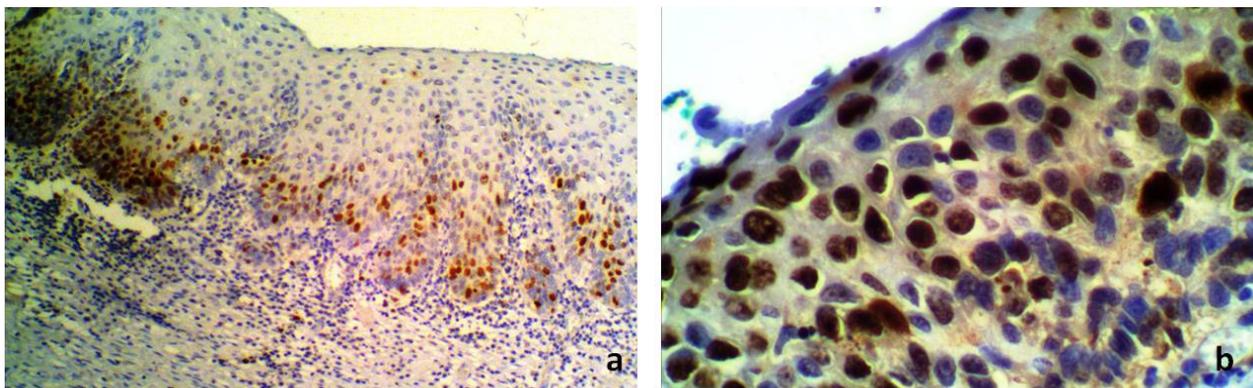


Fig. 2. Cyclin D1 expression in CIN1, x100 (a) and in CIN2, x400 (b)

The exact role of cyclin D1 protein expression during malignant transformation of uterine cervical epithelium still remains unclear. The upregulation of cyclin D1 gene is seen in cervical cancer cells in vitro, however the cyclin D1 protein level detected by immunohistochemistry showed no correlation with in vitro data. Portari et al. [12] showed a significant decrease in cyclin D1 expression from low- to high-grade lesions, whilst Zhao et al [14] found no significant difference in cyclin D1 expression in normal and cancerous tissues of uterine cervix. Also high cyclin D1 expression in CIN1 epithelium and an absence or lower expression in CIN3 has been observed by different investigators and our study results are more or less in line with these studies [10,12].

In our study we found that almost all cases of CIN1 in reproductive women are highly positive for cyclin D1 and all cases of CIN3 are negative or with very low level of cyclin D1 expression in both reproductive and menopausal women with hyperkeratosis. On the other hand there is no significantly characteristic expression of cyclin D1 in CIN1 cases of menopausal and CIN2 cases of both reproductive and menopausal women.

We also suggested that, besides different antibodies and study technologies used, another reason for controversies in cyclin D1 expression status, might be the short half-life

of cyclin D1 protein itself, and limited possibility to detect functional protein in all histological specimens.

In sum we concluded that cyclin D1 doesn't follow the standard expression pattern of either ki67 or p16 in cervical intraepithelial neoplastic lesions. However, higher cyclin D1 expression is characteristic of CIN1 in reproductive women and might be considered as additional marker in such cases.

REFERENCES

1. Carreras R., Alameda F., Mancebo G., García-Moreno P., Mariñoso M.L.M., Costa C., Fusté P., Baró T., Serrano S. A study of Ki-67, c-erbB2 and cyclin D-1 expression in CIN-I, CIN-III and squamous cell carcinoma of the cervix. *Histol Histopathol* 2007; 22: 587-592.
2. Cheung TH, Yu MM, Lo KW, Yim SF, Chung TK, Wong YF. Alteration of cyclin D1 and CDK4 gene in carcinoma of uterine cervix. *Cancer Lett* 2001; 166: 199-206.
3. Cho NH, Kim YT, Kim JW: Correlation between G1 cyclins and HPV in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 1997; 16:339-347.
4. Cuschieri K. and Wentzensen N. Human Papillomavirus mRNA and p16 Detection as Biomarkers for the Improved Diagnosis of Cervical Human Papillomavirus mRNA and p16 Detection as Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2536-2545.

5. Fu M, Wang C, Li Z, Sakamaki T, Pestell RG. Minireview: Cyclin D1: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004; 145: 5439-5446.
6. Goia C.D., Iancu I.V., Socolov D., Botezatui A., Lazaroiu A.M., Huica I., Plesa A., Anton G. The expression of cell cycle regulators in HPV - induced cervical carcinogenesis, *Romanian Biotechnological Letters* 2010; 15:4.
7. Gupta R., Srinivasan R., Nijhawan R., Suri V., Uppal R. Protein p16INK4A expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 7-11.
8. Hwang S.J., Shroyer K.R. Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma. *Journal of Oncology* 2012; Article ID 507286.
9. Klaes R., Friedrick T., Spitkovsky D., Ridder R., Rudy W., Petry U., Dallenbach-Hellweg G., Schmidt D., von Knebel Doeberitz M., Overexpression of p16 INK4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri, *Int. J. Cancer* 2001; 92: 276-284.
10. Koay MH, Crook M, Stewart CJ. Cyclin D1, E-cadherin and beta-catenin expression in FIGO Stage IA cervical squamous carcinoma: diagnostic value and evidence for epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology* 2012; 61(6): 1125-33.
11. Pfeuty B., Strategic cell cycle regulatory features that provide mammalian cells with tunable G1 length and reversible G1arrest. *PLoS One*. 2012;7(4):35291.
12. Portari EA, Russomano FB, de Camargo MJ, Machado Gayer CR, da Rocha Guillobel HC, Santos-Rebouças CB, Brito Macedo JM. Immunohistochemical expression of cyclin D1, p16Ink4a, p21WAF1, and Ki-67 correlates with the severity of cervical neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 2013; 32(5):501-8.
13. Wang H.L., Lu D.W., Detection of human papillomavirus DNA and expression of p16, Rb, and p53 proteins in small cell carcinomas of the uterine cervix, *Am. J. Surg. Pathol*. 2004; 28: 901-908.
14. Zhao M, Kim YT, Yoon BS, Kim SW, Kang MH, Kim SH, Kim JH, Kim JW, Park YW. Expression profiling of cyclin B1 and D1 in cervical carcinoma. *Exp Oncol*. 2006; 28(1): 44-8.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CYCLIN D1 EXPRESSION IN REPRODUCTIVE AND MENOPAUSAL WOMEN WITH CERVICAL HYPERKERATOSIS

¹Chogovadze N., ¹Jugeli M., ²Gachechiladze M., ²Burkadze G.

¹Institute of Clinical Medicine, Department of Gynecology; ²N. Kipshidze Central University Clinic, Department of Pathological Anatomy, Tbilisi, Georgia

Morphological diagnosis of cervical intraepithelial neoplastic (CIN) lesions sometimes requires an additional study of molecular markers. Cyclin D1 is a key regulatory protein, which regulates cell cycle progression from G1 to

S phase. Disruption of G1/S regulatory mechanisms is basic mechanism of HPV mediated malignant transformation of cervical epithelium.

The aim of the research was to study the peculiarities of cyclin D1 protein expression in reproductive and menopausal women with cervical hyperkeratosis.

We examined cyclin D1 protein expression in 381 reproductive and 233 menopausal women with cyto-colposcopically detected and histologically proved hyperkeratosis, using immunohistochemical method. Monoclonal ready to use (RTU) antibody against cyclin D1 antigen (Dako) was used. Cyclin D1 positivity in $\leq 50\%$ of cells considered as low and in $\geq 50\%$ - as high expression.

High expression of cyclin D1 was present in CIN1 of 93,3% reproductive and 66,7% menopausal women, whilst in CINII the high expression was revealed in 53,3% and 43,8% respectively. The weak expression of cyclin D1 was present in only one cases of CINIII, other CINIII cases were all negative.

The expression of cyclin D1 protein in cervical intraepithelial neoplastic lesions is not regular, however the overexpression of cyclin D1 is almost always present in CIN1 of reproductive women, in which it might be considered as an additional diagnostic marker.

Keywords: hyperkeratosis, cyclin D1, cervical intraepithelial neoplasia.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРА ЦИКЛИНА D1 У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО И МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОМ ГИПЕРКЕРАТОЗЕ

¹Чоговадзе Н.К., ¹Джугели М.К., ²Гачечиладзе М.Г., ²Буркадзе Г.М.

¹Институт клинической медицины, департамент гинекологии; ²Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе, департамент патологической анатомии, Тбилиси, Грузия

Морфологическое исследование интраэпителиального повреждения шейки матки в ряде случаев требует проведения дополнительного исследования молекулярных маркеров. Циклин D1 - это основной регуляторный белок, который обеспечивает прогрессию клеточного цикла из фазы G1 в фазу S. Расстройство регуляторного механизма G1/S фаз лежит в основе злокачественной трансформации интраэпителиального повреждения шейки матки, вызванного вирусом папилломы человека. Изучены особенности экспрессии маркера циклина

D1 у женщин репродуктивного и менопаузального возраста с явлением гиперкератоза.

Иммуногистохимическим методом исследована экспрессия маркера циклин D1 в случаях цитологически выявленного и гистологически подтвержденного гиперкератоза у женщин репродуктивного (n=381) и менопаузального возраста (n=233) с применением моноклонального готового антитела против антигена циклин D1 (Dako). Позитивность маркера циклин D1 $\leq 50\%$ в клетках принята за слабую экспрессию, а в $\geq 50\%$ клетках - за сильную. Сильная экспрессия маркера циклин D1 отмечалась в 93,3% случаях у женщин репродуктивного возраста и в 66,7% - менопаузального возраста с интраэпителиальной неоплазией шейки матки I степени, а при интраэпителиальной неоплазии шейки матки II степени - 53,3% и 43,8%, соответственно. Слабая экспрессия маркера циклин D1 выявлена в одном случае с интраэпителиальной неоплазией шейки матки III степени; во всех остальных случаях интраэпителиальной неоплазии шейки матки III степени маркер циклин D1 был негативным. Количественная экспрессия маркера циклин D1 в интраэпителиальных повреждениях не подчиняется закономерностям, однако его высокая экспрессия почти постоянно отмечалась у женщин репродуктивного возраста при интраэпителиальной неоплазии шейки матки I степени, что возможно использовать как дополнительный диагностический маркер.

რეზიუმე

ციკლინ D1-ის ექსპრესიის თავისებურებები საშილოსნოს ყელის ჰიპერკერატოზის მქონე რეპროდუქციული და მენოპაუზური ასაკის ქალებში

¹ნ. ჩოგოვაძე, ¹მ. ჯუღელი¹, ²მ. გაჩეჩილაძე, ²გ. ბურკაძე

¹კლინიკური მედიცინის ინსტიტუტი, გინეკოლოგიის დეპარტამენტი; ²ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტი

საშილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური დაზიანებების მორფოლოგიური დიაგნოსტიკა რიგ

შემთხვევებში საჭიროებს დახმარებას დამატებითი მოლეკულური მარკერების კვლევით. ციკლინ D1 წარმოადგენს ძირითად მარკერულ რეპროდუქციულ ცილას, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედის ციკლის პროგრესიას G1-დან S ფაზაში. G1/S ფაზის სარეგულაციო მექანიზმის მოშლა კი საფუძვლად უდევს ადამიანის პაპილომა ვირუსით გააჩვენებული ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პროცესს საშილოსნოს ყელში. შესწავლილია ციკლინ D1-ის ექსპრესიის თავისებურებები საშილოსნოს ყელის ჰიპერკერატოზის მქონე რეპროდუქციული და მენოპაუზური ასაკის ქალებში.

ციკლინ D1-ის ექსპრესია გამოკვლეულია ციტოკოლოსკოპიურად გამოვლენილი და ჰისტოლოგიურად დადასტურებული ჰიპერკერატოზის მქონე 381 რეპროდუქციული და 233 მენოპაუზური ასაკის ქალში იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით ციკლინ D1 ანტიგენის საწინააღმდეგო მონოკლონური მზა ანტისხეულის (Dako) გამოყენებით. ციკლინ D1-ის პოზიტიურობა უჯრედების $\leq 50\%$ -ში მიჩნეულ იქნა როგორც სუსტი, ხოლო $\geq 50\%$ -ში – როგორც ძლიერი ექსპრესია.

ციკლინ D1-ის ძლიერი ექსპრესია აღინიშნებოდა საშილოსნოს ყელის I ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალების 93,3%-ში და მენოპაუზური პაციენტების 66,7%-ში, ასევე, II ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის მქონე პაციენტების 53,3% და 43,8%-ში, შესაბამისად. ციკლინ D1-ის სუსტი ექსპრესია გამოვლინდა საშილოსნოს ყელის III ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის მქონე რეპროდუქციული ასაკის მხოლოდ ერთ პაციენტში. III ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის დანარჩენ შემთხვევებში აღინიშნებოდა ციკლინ D1-ის უარყოფითი რეაქცია.

ამდენად, ციკლინ D1-ის რაოდენობრივი ექსპრესია საშილოსნოს ყელის ინტრაეპითელურ დაზიანებებში არ ექვემდებარება კანონზომიერებას, თუმცა, მისი მაღალი ექსპრესია თითქმის ყოველთვის აღინიშნება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში I ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის დროს, რაც შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას დამატებით სადიაგნოსტიკო მარკერად.

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА НА МИНЕРАЛИЗАЦИЮ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Суладзе Н.Н., Шишнихвили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Харисчаришвили И.З.

Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Центр медицинской элементологии «Лаборатория биоэлемент», Тбилиси, Грузия

По мере того, как продолжает улучшаться научное понимание взаимосвязи между здоровьем и окружающей средой, мы обнаруживаем, что дети и развивающийся плод могут быть особенно уязвимыми в отношении некоторых воздействий окружающей среды, таких как воздействие определенных химических веществ [7]. Последствия такого воздействия зависят от химической токсичности, дозировки, времени и степени воздействия и других факторов.

Множество болезней вызвано влиянием атмосферы, загрязненной химическими веществами, в результате интенсивного дорожного движения или выброса отработанных токсических веществ, присутствующих в зараженной воде и пищевых продуктах; состоянием экологии в местах, где живут, растут и играют дети [1].

Согласно современным представлениям, биогеохимические факторы (микроэлементы почвы, воды, воздуха, продукты биотического и абиотического происхождения, промышленные и сельскохозяйственные отходы) оказывают влияние на нормальную жизнедеятельность и функциональные резервы организма человека [2, 9,10].

Детский организм является своеобразным маркером повышенной чувствительности организма к состоянию окружающей среды. Состояние здоровья детей – один из наиболее чувствительных показателей, отражающих изменения качества окружающей среды. Неблагоприятные условия среды обитания, в первую очередь, представляют опасность для детей, которые в силу морфофункциональной незрелости реагируют повышенной чувствительностью к недостаточному или избыточному поступлению извне химических элементов [2,11].

Недостаток жизненно важных элементов в питьевой воде, промышленное загрязнение окружающей среды токсичными и радиоактивными элементами, неполноценное питание, болезни, некоторые лекарственные средства могут приводить к возникновению заболеваний, в основе которых лежит дефицит, избыток или дисбаланс микроэлементов в организме. Для оценки уровня содержания микроэлементов в организме человека, наряду с такими диагностическими биосубстратами как кровь, моча, ногти и др.; высокой информативностью обладают волосы,

элементы, которые с кровью попадают в клетки волос, в минеральный обмен организма включаются с существенным затруднением. В волосах происходит накопление микроэлементов, в отличие от крови, которая в основном выполняет в организме транспортную функцию [4]. Волосы наиболее полно отражают уровень содержания как токсичных, так и жизненно необходимых элементов. Поэтому важно исследование таких биосубстратов, которые наиболее полно отражают элементный статус во всем организме. В этом отношении волосы являются наиболее информативным объектом для получения «элементного портрета» человека [5].

В группе индикаторных биосфер человека считается, что элементный состав волос наиболее точно отражает воздействие на человека повышенных концентраций комплекса микроэлементов (свинца, кадмия, хрома и других тяжелых металлов) в условиях хронического технического загрязнения.

Исследование микроэлементов в волосах позволяет выявить наличие патологических процессов на предклинической стадии и произвести соответствующую корректировку и профилактику заболеваний, в том числе и стоматологических. Существенным преимуществом метода анализа волос является отсутствие риска возможного инфекционного заражения. Метод анализа волос способствует изучению влияния на организм человека некоторых основных микроэлементов и отдельных тяжелых металлов [3].

Целью исследования явился сравнительный анализ элементного состава волос у детей младшего возраста; оценка взаимосвязи между элементным составом волос и состоянием их стоматологического статуса.

Материал и методы. Для выполнения поставленной цели обследованы 28 детей в возрасте 3-4 года, у которым было проведено одновременное определение химических элементов в волосах. Для изучения взаимосвязи между биосубстратом и стоматологическим статусом, дети были разделены на две группы в зависимости от места проживания: I контрольная группа (n=11) – дети, проживающие в экологически относительно чистой зоне и II основная группа (n=17) – дети, проживающие в местах, где загрязнение атмосферного воздуха в несколько раз превышает максимально допустимый коэффициент [6].

Для оценки микроэлементного статуса организма на момент обследования забирали прикорневую часть волос в зоне затылка и проводили анализ методом рентгеновской флюоресцентной спектроскопии – МВИ 081/12-4502-00 на рентгенофлюоресцентном спектрометре СЭП-01 «Элвакс» (Центр медицинской элементологии «Лаборатория биоэлемент»).

В биосубстрате определяли одномоментное содержание 28 химических элементов: эссенциальные и условно эссенциальные – Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti и токсичные – Ba, Pb, As, Hg, Cd, Sb, Zr, Sn, Bi (мкг/г).

Стоматологический статус обследованных (состояние твердых тканей зубов) определяли по индексу интенсивности (кпу) кариеса. Следует отметить, что общепринятому индексу интенсивности кариеса – кп временных зубов, мы добавили компонент «у» т.к. считаем, что в раннем детском возрасте потерю зубов нецелесообразно считать физиологическим процессом смены зубов.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным, элементный состав волос у детей I группы, проживающих в районах с относительно умеренным загрязнением окружающей среды, наблюдается пониженное содержание в волосах таких эссенциальных элементов, как Zn, K, Mn (в среднем 0,5 раза), незначительное снижение Cu и Se и достоверно повышенное содержание Ca (в 0,7-1,1 раза). Показатель содержания в волосах Cr во всех случаях находился в пределах нормы (0,5-5,0 мкг/г).

Наличие токсичных и потенциально токсичных элементов наблюдали всего в двух случаях – в виде незначительного повышения уровня Pb и Cd, что свидетельствует об относительно умеренном загрязнении данных районов.

Проведено сопоставление данных о содержании основных макро – и микроэлементов в волосах

детей с данными минерализации твердых тканей зубов. Наиболее высокий коэффициент корреляции выявлен между содержанием кальция в волосах и интенсивностью кариеса зубов, в частности, у детей с компенсированной формой кариеса наблюдали повышенное содержание данного элемента. Дефицит цинка в волосах имеет обратную связь с минерализацией зубов. По всей вероятности, выраженная зависимость состояния эмали зубов от концентрации цинка в значительной степени обусловлена его участием в синтезе белков, коллагена, и формировании костей. Цинк укрепляет иммунную систему организма, играет важную роль в процессах минерализации и является ингибитором роста бактерий т.е. противостоит накоплению зубного налета.

Исследование волос детей II группы, проживающих в тех местах, где население в наибольшей степени испытывает неблагоприятное воздействие избытка токсичных элементов показало, что для детского населения данных районов характерно достоверно пониженное содержание в волосах таких эссенциальных элементов как Ca (в 0,7 раза), Zn (в 1,6 раза), K и Mn (в 2 раза), Cu (в 1,3 раза), Se и Cr (в 0,6 раза) и повышение уровня токсичных элементов – свинца (в 91% случаев), ртути (в 11,1% случаев) и циркония (в 5,2% случаев) (рис.).

Согласно расчетам, дети с декомпенсированной формой кариеса характеризуются пониженным содержанием в волосах эссенциальных химических элементов Ca (42%), Zn (56%), K (48%), Mn (31,5%), Cu (28%) и Fe (32,8%) вместе с повышенным содержанием таких токсичных элементов, как Pb, Hg и Zr.

Таким образом, в результате исследования выявлены особенности элементного статуса детей из экологически различных районов. Полученные данные отражают роль эколого-физиологических факторов, влияющих на элементный статус в формировании стоматологического здоровья детского населения.

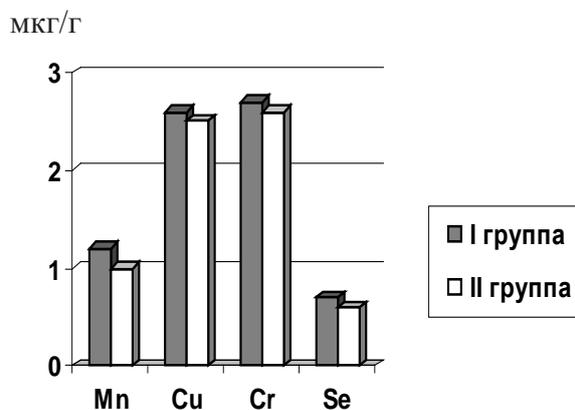
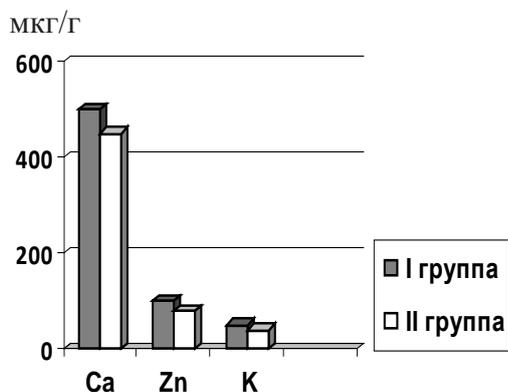


Рис. Показатели корреляции содержания химических элементов в волосах детей I и II групп

В результате проведенного исследования установлено влияние экологических факторов на изменение элементного статуса в условиях длительного контакта детей с повышенным уровнем токсических элементов, которое сопровождалось повышением содержания в волосах Pb, Hg, Zr и понижением Ca, Zn, K, Mn, Cu и Fe, что указывает на усиленное выведение из организма эссенциальных элементов под влиянием токсичных химических элементов, что, в свою очередь, влияет на состояние стоматологического здоровья детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейское региональное бюро ВОЗ и ЕАОС. Здоровье детей и окружающая среда: обзор фактических данных. 2002.
2. Лобанова Ю.Н. Особенности элементного статуса детей из различных регионов России. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2007; 18.
3. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.М. Тяжелые металлы во внешней среде. Минск: «Навука і техника»; 2004: 285.
4. Харисчаршвили И.З., Горгошидзе Б.Е. Анализ микроэлементов состава волос рентгено-флуоресцентным методом и его значение в деле диагностики заболевания человека. Экспериментальная и клиническая медицина 2006; 7(32): 65-67.
5. Челидзе Т.Р., Енукидзе Л.Г. и др., Исследование содержания некоторых тяжелых металлов в волосах жителей основных городов Грузии методами дифференциально-импульсной полярографии и рентгено-флюоресценционной спектроскопии. Известия Академии наук Грузии 2009; 35(4): 485-488.
6. Шишниашвили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Суладзе Н.Н., Кобахидзе К.А. Взаимосвязь между экологическими риск-факторами и интенсивностью кариеса зубов у детей раннего возраста. Медицинские новости Грузии 2012; 5(206); 30-33.
7. ЮНЕП, ЮНИСЕФ и ВОЗ, Дети в новом тысячелетии: Воздействие окружающей среды на здоровье. 2002.
8. Lobanova Yu., Gzabeklis A.R. Connection of hair elemental content with some antropometric parameters in children of the first year of life. Abstr. of 12th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals (TEMA 12). 19-23 June, 2005, Coleraine, Ireland – Coleraine: 2005; 113-114.
9. Lobinski R., Moulin C., Ortega R. Imaging and speciation of trace elements in biological environment. Biochimie 2006; 8: 1591-1604.
10. Oprea C., Filip S., Baluta A., Pater P., Fener M. et al. Environmental pollution assessment around a medium industrial city: the case study of Oradea, Bihor, Romania. Environment and progress 2005; 3: 273-278.
11. Skalnaya M.G., Zaichik V.E. et al. Analytical quality control of chemical elements determination in dried

samples of whole blood by ICP-OES and ICP-MS methods. Proc. 22-nd Workshop on Macro and Trace Elements; Jena, Germany, September 24-25. Jena: 2004; 1267-1272.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF THE ELEMENT STATUS ON MINERALIZATION OF DENTAL HARD TISSUES IN YOUNG CHILDREN

Suladze N., Shishniashvili T., Margvelashvili V., Kharischarishvili I.

Tbilisi State Medical University; I. Javakhishvili Tbilisi State University; Center of Medical Elementology "Laboratory Bioelement", Georgia

Child's organism is a kind of marker of increased sensitivity to environmental conditions. Lack of vital (essential) elements may lead to disease occurrence, caused by deficiency, excess or imbalance of micro- and macro elements in the organism.

To assess the level of trace elements content in the human body, the hair is a good informative material as it concentrates trace elements and most fully reflects the level of both toxic and essential elements content.

In order to conduct a comparative analysis of the elemental composition of hair in children and assess the relationship between the elemental composition of hair and the state of oral health status, we have examined 28 patients who underwent simultaneous determination of 28 chemical elements in the hair.

According to the obtained data, in elemental composition of hair in children of group I, living in the regions with moderate environmental contamination, there was a minimal decrease of essential elements (except Ca), a slight increase of toxic chemical elements – Pb and Cd and decompensated form of dental caries have been observed.

Investigation of the second group of children living in environmentally unfavorable regions showed that children with decompensated form of caries prevalence are characterized by the significant reduction of hair essential chemical elements in average of 28- to 56% and by a high content of toxic elements such as Pb, Hg, and Zr. The fact indicates enhanced excretion of essential elements under the influence of heavy metals, which in its turn affects the whole body and dental health.

Keywords: microelements in hair, dental caries, environmental conditions.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА НА МИНЕРАЛИЗАЦИЮ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Суладзе Н.Н., Шишнихვილი Т.Э.,
Маргвелашვილი В.В., Харисчаршვილი И.З.

Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Центр медицинской элементологии «Лаборатория биоэлемент», Тбилиси, Грузия

Детский организм является своеобразным маркером повышенной чувствительности организма к состоянию окружающей среды.

Недостаток жизненно важных элементов приводит к возникновению заболеваний, в основе которых лежит дефицит, избыток или дисбаланс микро- и макроэлементов в организме.

Для оценки уровня содержания микроэлементов в организме человека, хорошей информативностью обладают волосы, т.к. в волосах происходит накопление микроэлементов и наиболее полно отражается уровень содержания как токсичных, так и жизненно необходимых элементов.

Для проведения сравнительного анализа элементного состава волос у детей и оценки взаимосвязи между элементным составом волос и состоянием стоматологического статуса, нами были обследованы 28 детей, у которых проводили одновременно определение уровня 28 химических элементов в волосах.

Согласно полученным данным, в элементном составе волос у детей первой группы, проживающих в районах с умеренным загрязнением окружающей среды, наблюдалось минимальное понижение эссенциальных элементов (кроме Са) и незначительное повышение токсичных химических элементов – Pb и Cd и компенсированная форма кариеса.

Исследование детей второй группы, т.е. проживающих в экологически неблагоприятных районах, выявило у детей с декомпенсированной формой кариеса пониженное содержание в волосах эссенциальных химических элементов, в среднем, от 28 до 56% и повышение показателей таких токсических элементов, как Pb, Hg и Zr. Вышеприведенное указывает на усиленное выведение из организма эссенциальных элементов под влиянием тяжелых металлов, что, в свою очередь, влияет на состояние всего организма, а также на стоматологическое здоровье.

რეზიუმე

ორგანიზმში ქიმიური ელემენტების შემცველობის გაგენა კბილის მაგარი ქსოვილების მინერალიზაციაზე მცირეწლოვანი ასაკის ბავშვებში

ნ. სულაძე, თ. შიშნიაშვილი, ვ. მარგველაშვილი, ი. ხარისჩარიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ქიმიური ელემენტების სამედიცინო ცენტრი “ლაბორატორია ბიოელემენტი”, თბილისი, საქართველო

ბავშვის ორგანიზმში განსაკუთრებით მგრძობიარეა გარემო ფაქტორების ზემოქმედების მიმართ. ორგანიზმის სიცოცხლისუნარიანობისათვის მნიშვნელოვანი ელემენტების უკმარისობამ შესაძლოა გამოიწვიოს იმ დაავადებათა განვითარება, რომელთაც საფუძვლად უდევს სხვადასხვა მიკრო- და მაკროელემენტის დეფიციტი, სიტარბე ან დისბალანსი.

ადამიანის ორგანიზმში მიკროელემენტთა შემცველობის დონის შესაფასებლად, სხვა ბიოსუბსტრატებთან ერთად, მაღალი ინფორმაციულობით გამოირჩევა თმის ღერი, რადგან სწორედ თმაში წარმოებს მიკროელემენტების კონცენტრირება და იგი შედარებით სრულად ასახავს ტოქსიკური და ესენციური ელემენტების შემცველობას.

ბავშვის თმის ღერში ქიმიურ ელემენტთა შემცველობის შედარებითი ანალიზის ჩასატარებლად და სტომატოლოგიურ სტატუსსა და ქიმიურ ელემენტთა შემადგენლობას შორის ურთიერთკავშირის შესაფასებლად გამოკვლეულ იქნა 28 მცირეწლოვანი ბავშვი, რომელთა თმის ღერში ერთდროულად განისაზღვრა 28 ქიმიური ელემენტის შემცველობა.

მიღებული მონაცემების თანახმად, ზომიერად დაბინძურებულ რაიონებში მცხოვრები პირველი (საკონტროლო) ჯგუფის ბავშვების თმის ღერში გამოვლინდა სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი ელემენტების - Pb და Cd უმნიშვნელო მატება და კარიესის კომპენსირებული ფორმა.

ეკოლოგიურად არასასურველ, დაბინძურებულ რაიონებში მცხოვრებ II ჯგუფის ბავშვების გამოკვლევამ გამოავლინა კარიესის დეკომპენსირებული ფორმა, ხოლო თმის ღერის ანალიზმა - ესენციური ქიმიური ელემენტების მნიშვნელოვანი შემცირება (28-დან 56%-მდე) და ტოქსიკური ელემენტების (Pb, Hg და Zr) მატება. აღნიშნული შედეგები მიუთითებს მძიმე

ლითონების გავლენით ხდება ორგანიზმიდან სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი ესენციალური ელემენტების გაძლიერებულ გამოდევნაზე, რაც

უარყოფით გავლენას ახდენს, როგორც მთლიანად ორგანიზმზე, ასევე სტომატოლოგიურ სტატუსზე.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ БАЗИСОВ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

Штурминский В.Г.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Съемное пластиночное зубное протезирование – один из самых социально значимых видов протезирования [1]. Несмотря на развитие методик имплантации и значительное усовершенствование литейных характеристик дентальных сплавов, применение частичных пластиночных протезов остается распространенным видом протезирования [3].

Применяемые на протяжении 70 лет акриловые зубные протезы имеют ряд существенных недостатков, ограничивающих их массовое использование: хрупкость, токсичность, высокая усадка, наличие искажений и деформаций при изготовлении [3]. В последние десятилетия на рынке пластмасс для съемного протезирования появились новые материалы: нейлон, полипропилен, ацеталь и другие, которые лишены вышеуказанных недостатков [2,4]. Однако группа этих материалов имеет целый ряд недостатков: низкая гигиеничность, большая усадка при литье, сложность в коррекции и полировке протезов, их слоистость.

Идя по пути усовершенствования разработанных безакриловых материалов для съемного пластиночного протезирования, мы предпочли полипропилен, как самый дешевый и не требовательный материал для литейного прессования [5]. Усовершенствование по сравнению с известным мировым полипропиленовым материалом «Липол» состоит в том, что для изготовления термопластичного зубного протеза используют сополимер полипропилена «Tirplen R 359», который окрашивают синтетическим красителем, после чего обрабатывают в вакуумно-плазменной камере путем воздействия на протез постоянным электрическим током плотностью 65-70 мА/см² при температуре 39-40°C с экспозицией 15-17 мин, после чего проводят антисептическую обработку в растворе «глутарал Н».

Целью исследования явилась оценка санитарно-химических и физико-химических свойств предложенного материала.

Материал и методы. Лабораторные образцы (рис. 1) изготавливались в соответствии с технологиями и инструкцией по изготовлению базисов съемных зубных протезов. Вначале они были отмоделированы из воска «Базисный», их полимеризовали, шлифовали и полировали также, как и съемные пластиночные протезы. В экспериментах использовали образцы, одинаковые по форме и размерам квадратные пластинки толщиной 0,15 см, площадью 1,5x1,5 см.



Рис. 1. Образцы лабораторных пластмасс для исследований

Образцы каждой группы были обозначены одинаковыми цифрами. Среди групп сравнения в испытаниях были использованы образцы из сополимера «Липол» (Украина) без красителя; образцы, изготовленные из бесцветной базисной акриловой пластмассы без красителя; образцы, изготовленные из акриловой пластмассы «Фторакс» (Украина).

Для проведения санитарно-химических исследований нами создавалась модельная среда – дистиллированная вода, соотношение массы отвердевших образцов (Р) к объему дистиллированной воды (V) как 100 мг:1 см³, температура воды 40⁰С. Вытяжки выдерживали в термостате при температуре 40⁰С на протяжении 1,3 7, 10, 25 суток в динамическом режиме, на каждой строке экспозиции вытяжки сливали и анализировали на содержание химических веществ. Результаты анализов суммировали.

Для изучения кожераздражающего и сенсибилизирующего действия сополимера кроликам ежедневно на протяжении 5 дней закапывали трехсуточную вытяжку в конъюнктивный мешочек глаза. Контрольным животным вводили дистиллированную воду. Для определения сенсибилизирующего воздействия морским свинкам однократно внутрикожно вводили 0,02 мл вытяжки образцов. Контрольным животным вводили физраствор. На 12 сутки после инъекции проводили накожную капельную пробу на протяжении 5 суток.

Для анализа сополимеров полипропилена мы использовали блок, присоединенный непосредственно к вводу газового хроматографа (рис. 2). На рис. 2 показана пиролитическая ячейка из стекла пирекс (б), помещенная в печь (а). Газ-носитель поступает в ячейку сверху, унося с собой пиролизат, образующийся на раскаленной докрасна платиновой проволоке (в); затем газ-носитель выходит из ячейки и поступает в газовый хроматограф через линию подачи и подогрева газа. Спай хромель-алюмелевой термопары обозначен (г), свинцовые провода запаяны в трубку из сплава Ni - Cr - Fe, наполненную оксидом магния. Также как и платиновая проволока нити накаливания, эта трубка имеет диаметр 0,5 мм.

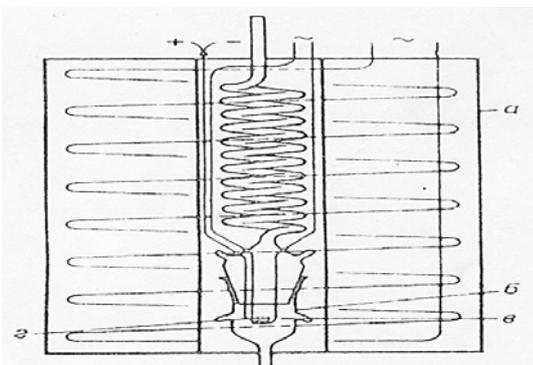


Рис. 2. Пропилизер: а - корпус; б - пиролитическая камера; в - платиновая нить накаливания; г - спай термопары

Образцы массой нагревали в течение 18 сек до максимальной температуры - 550⁰С. В процессе пиролиза газ-носитель вытесняет продукты пиролиза в делительную колонку. Пиролитическая ячейка отсоединяется от газа-носителя через 1 минуту после начала пиролиза. Были изучены сополимеры этилена с пропиленом, содержащие от 0 до 100% пропилена.

Результаты и их обсуждение. Таким образом, проведенные санитарно-химические исследования образцов сополимеров полипропиленов свидетельствуют о высокой степени их химической безопасности.

При изучении кожераздражающего и сенсибилизирующего воздействия получены такие результаты: признаков раздражающего воздействия на слизистые оболочки глаз подопытных кроликов (гиперемия, отек, повышенное слезотечение) не выявлено. При изучении сенсибилизирующего влияния вытяжек воспалительная реакция на коже подопытных морских свинок отсутствовала.

Следовательно, опытные образцы не оказывают раздражающего и сенсибилизирующего воздействия.

Результаты пиролитических анализов сополимеров полипропилена с различной концентрацией полиолефинов представлены на рис. 3 и в таблицах 1, 2.

При нагреве сополимеров на основе полипропиленов, в процессе отливки, за счет деструкции не образуются линейные молекулы с длиной цепи более чем C₅. Более тяжелые продукты деструкции всегда содержат метильные ответвления или 2,4-диметильные фрагменты, особенно значительное количество 2,4-диметилгептена. Это вещество можно рассматривать как тример пропилена и как главный продукт деструкции и старения полипропилена.

Таким образом, из вышеприведенных данных следует, что блок-сополимеры дают такую же пирогамму, как и смесь гомополимеров в соответствующих пропорциях (рис. 3) для интерпретации пиков (таблица 1).

Таким образом, блок-сополимеры чередующиеся пропиленовыми звеньями обладают такими же свойствами, как и полипропиленовый гомополимер. Определено, что для статистических сополимеров отсутствуют чередующиеся пропиленовые звенья, в процессе литья протезов концентрация 2,4-диметилгептена мала.

На рис. 3 пик 18ПП, характерный для последовательности полипропиленовых звеньев, полностью отсутствует. Очевидно, что при статистической последовательности этиленовых и пропиленовых звеньев вероятность образования тримера пропилена в цепи очень мала. С

другой стороны, на пирограмме статистического сополимера хорошо различимы пик полипропилена 13ПЭ (полиэтилен) и пик 14ПП.

свойственно статистической природе распределения этиленовых и пропиленовых звеньев в сополимерах этилена с пропиленом.

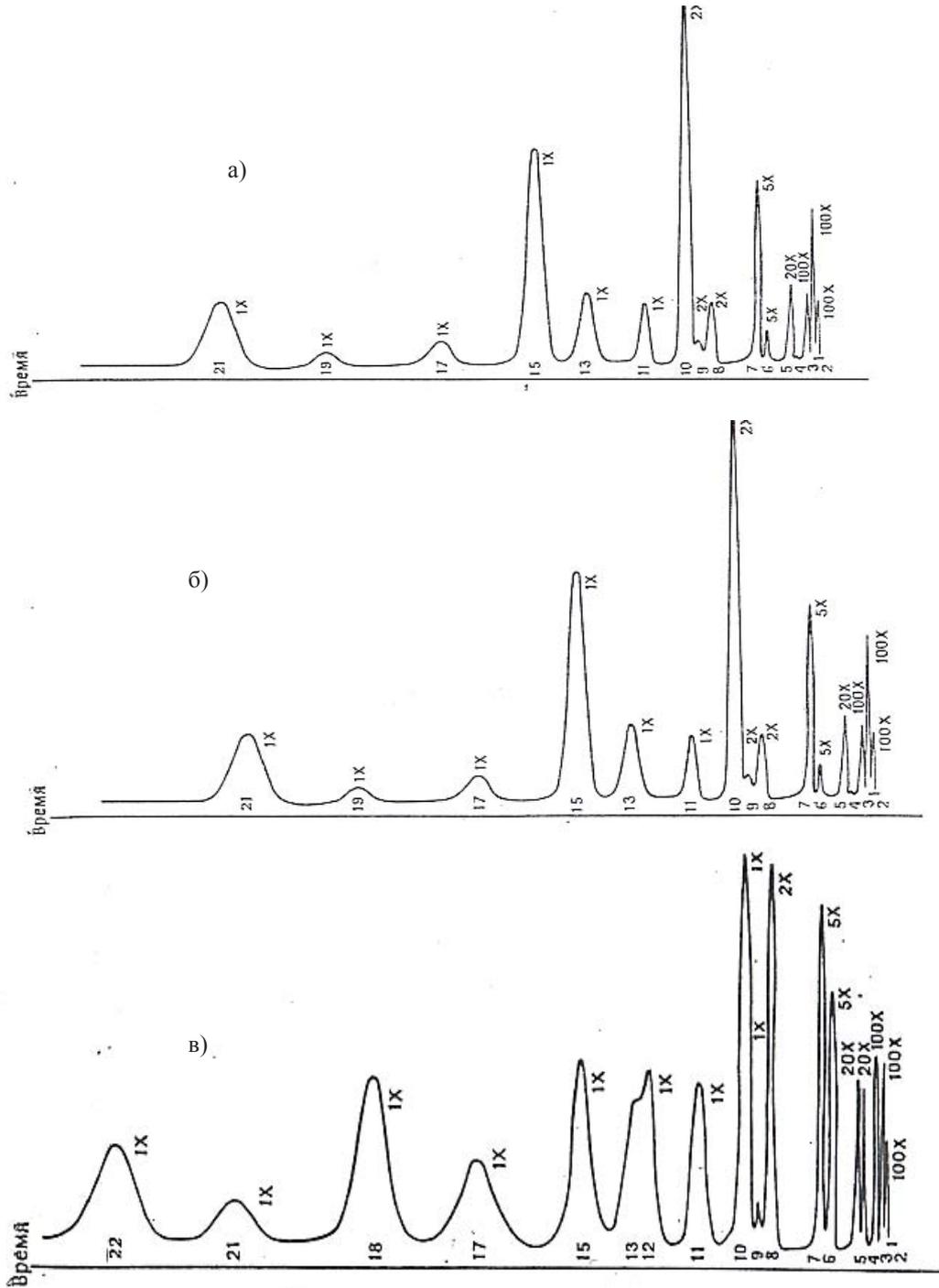


Рис. 3. Газовая хроматограмма продуктов пиролиза полиэтилена (а), пропилена (б) и сополимера этилена с пропиленом (в). 1 - метан; 2 - этан; 3 - пропан; 4 - изобутан; 5 - н-бутан; 6 - изопентан; 7 - н-пентан; 8 - 2-метилпентан и (или) циклопентан; 9 - 3-метилпентан; 10 - н-гексан; 11 - 2,4-диметилпентан и (или) метилциклогексан; 12 - 2-метилгексан; 13 - 3-метилгексан и (или) циклогексан; 14 - 1,3-цис-диметилциклопентан или транс-изомер; 15 - н-гептан; 16 - 2,5-диметилгексан; 17 - 2,4-диметилгексан и (или) толуол; 18 - 2-метилгептан, 4-метилгептан и (или) метилциклогексан; 19 - 3-метилгептан; 20 - 1,3-цис-диметилциклогексан и (или) 1,4-транс-диметилциклогексан; 21 - н-октан; 22 - 2,4-диметилгептан

Таблица 1. Идентификация продуктов пиролиза по пирограммам полиэтилена и полипропилена

Полиэтилен (см. рис. 3)		Полипропилен (см. рис. 3)	
№ пика	Соединение	№ пика	Соединение
1 ПЭ	Этилен	1 ПП	Этилен
2 ПЭ	Пропилен	2 ПП	Пропилен
3 ПЭ	Бутен - 1	3 ПП	Изобутен
4 ПЭ	Бутадиен	4 ПП	
5 ПЭ	Пентен	5 ПП	Пентен
6 ПЭ		6 ПП	
7 ПЭ		7 ПП	4-Метилпентен-1 (или 4- метилпентен-2)
8 ПЭ	Гексен - 1		
9 ПЭ		8 ПП	2-Метилпентен-1 (или 2-метилпентадиен-1,4)
10 ПЭ			
11 ПЭ	Гептен – 1	9 ПП	2,4-Деметилпентен-1
12 ПЭ		10 ПП	C ₆ -Диолефин
13 ПЭ	Октен – 1	11 ПП	
14 ПЭ	Нонтен - 1	12 ПП	
15 ПЭ		13 ПП	
16 ПЭ		14 ПП	4-Метилгептен-1 (или 4- метилгептен-2)
17 ПЭ			
18 ПЭ		15 ПП	
		16 ПП	
		17 ПП	
		18 ПП	2,4-Диметилгептен-1 (или 2,4-диметилгептен-5 (или 6)

Таблица 2. Продукты пиролиза некоторых полиолефинов

Полиэтилен		Полипропилен		Сополимер этилена с пропиленом
Основные	Второстепенные	Основные	Второстепенные	
н-Алканы: Этан, Пропан, Бутан, Пентан, Гексан, Октан	Небольшие количества 2-метил- и 3-метил-замещённых углеводородов (присутствие изопентана и 3-метилпентана указывает на наличие коротких белковых цепей)	Основные пики принадлежат разветвлённым алканам (2-метил-, 3-метил-, 2,4-диметил-замещённые углеводороды). Особенно заметны большие пики 2,4-Диметилпентана и 2,4-диметилгептана (почти отсутствуют в пиролизе полиэтилена)	н-Парафины, вплоть до н-гексана, присутствуют в незначительных количествах (возможно присутствие н-гептана и н-октана, но их пики маскируются пиками циклических продуктов)	Присутствуют как разветвление, так и н-алканы (2-метил-, 3-метил- и 2,4-диметил-замещённые углеводороды); 2,4-диметилгептан и 2,4-диметилпентан присутствуют в меньших количествах, чем в полипропилене

Для большинства гидрированных продуктов, которые возникают во время литья протезов, проводили предварительную идентификацию (таблица 2). Величина некоторых пиков практически не зависит от содержания пропилена в отличие от ряда других (изо-

бутан, 2-метилпентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, 2,4-диметилгептан). Полученные результаты позволили установить связь между содержанием пропилена в сополимере и площадями пиков последних четырёх веществ.

Таблица 3. Продукты, образующиеся в результате обмена водорода на метильную группу

Радикал	Номер атома углерода, отдающего водород				
	5	6	7	8	9
<p>Вторичный</p> $\begin{array}{ccccccc} \text{C} & - & \text{C} \\ & & & & & & & & & & & & \\ \text{C} & & \text{C} \end{array}$	H-C ₅	CH ₄ 2-MC ₅ 4-MC ₇	4-MC ₇ 2,4,6-MC ₉	CH ₄ 2,4-MC ₇ 4,6-MC ₉	4,6-MC ₉ 2,4,6,8-MC ₁₁
	2,4-MC ₇	4,6-MC ₉ 2-MC ₅	CH ₄ 2,4-MC ₅ 2,5-MC ₇ 2,4,6-MC ₉	4,6,8-MC ₁₁ 2,4-MC ₇ 2,4,6,8-MC ₉	CH ₄ 2,4,6-MC ₇ 2,4,6-MC ₉ 2,4,6,8-MC ₁₁
<p>Первичный</p> $\begin{array}{ccccccc} \text{C} & - & \text{C} \\ & & & & & & & & & & & & \\ \text{C} & & \text{C} \end{array}$	Изо-C ₄ 2-MC ₅ 2,4-MC ₇ CH ₄	2,4,6-MC ₇			

Проблема анализа сополимеров этилена с пропиленом состоит в умении отличать блоки пропиленовых звеньев от этиленовых звеньев, распределённых систематически.

Здесь возможны два крайних случая:

1. Полимер, в котором блоки этиленовых и пропиленовых звеньев настолько длинны, что после пиролиза он идентичен физической смеси двух гомополимеров.
2. Полностью чередующийся сополимер, для которого в качестве модельного соединения может быть использован гидрированный полиизопрен, т. е. -E-P-E-P-E-P-E-.

Исследовались пирограммы для двух полимеров: а) смеси полиэтилена и полипропилена (1:1), б) сополимера этилена с пропиленом состава (1:1).

Результаты представлены на рис. 4. Сравнение этих пирограмм показало, что пирограмма смеси полиэтилена с полипропиленом (1:1) существенно отличается от пирограммы, полученной в предположении аддитивности, только на начальном участке (до выхода бутанов), т. е. там, где воспроизводимость газовой/жидкостной хроматографии довольно низка.

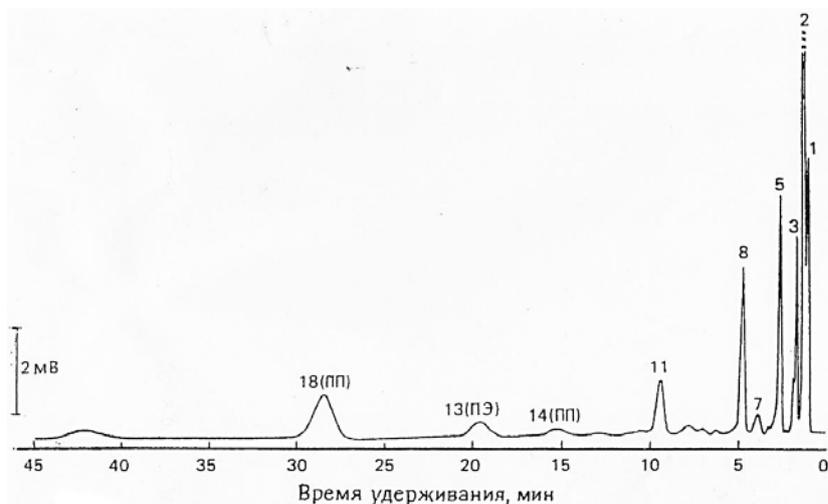


Рис. 4. Газовая хроматограмма продуктов пиролиза смеси 50% (по массе) полиэтилена и 50% полипропилена. 18(ПП) – 2,4-диметилгептен-1; 14(ПП) – 4-метилгептен-1; 13(ПЭ) – октен-1

Пирограммы сополимеров полипропилена с полиэтиленом несколько отличаются от пирограмм смеси полипропилена с полиэтиленом (1:1). В пирограмме смеси полимеров в отличие от пирограммы сополимера (1:1) присутствуют пики метана, этана, пропана и изобутана, а также пики 2-метилгексана и 2-метилгептана, которые существенно выше, и пики 2,4-диметилпентана и 2,4-диметилгептана, которые существенно ниже, чем для сополимера (1:1).

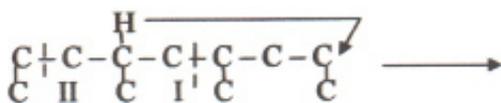
По неидентифицированному пику 18 на рис. 4 можно проводить качественную идентификацию полипропилена в смесях с другими полимерами типа полиэтилена, полибутена-1 и поли-4-метилпентена-1.

При разложении полипропиленов продуктов с неразветвленной углеродной цепью, имеющих более 5 атомов С, не обнаружено, что и следовало ожидать для полимеров со структурой “голова к хвосту”. Все более тяжелые продукты разложения имеют боковые

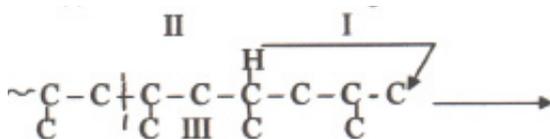
металльные группы, либо обладают углеродными цепями с несколькими разветвлениями.

Обнаружено, что состав продуктов пиролиза одинаков для различных образцов полипропилена. Большая площадь пика пропана свидетельствует о том, что в случае полипропилена деполимеризация является весьма важным процессом. Наличие двух других больших пиков на пирограмме может быть связано с протеканием внутримолекулярного переноса водорода у пятого атома углерода вторичного радикала (1):

I, н-пентан + II, 2,4-диметилгептан



Первичный радикал подобным образом дает I, изобутан+II, 2,4 диметилгептан+III (2).



Небольшие пики, относящиеся к изобутану и, в особенности к метану, свидетельствуют о том, что указанная реакция для первичного радикала характерна лишь в незначительной степени. Для этого радикала более важную роль должен играть перенос водорода у шестого атома углерода, благодаря чему можно объяснить наличие пика 2-метилпентана. Появление этого продукта может быть связано и с реакциями внутримолекулярного переноса водорода (с образованием 2-метилпентадиена). В табл.3 приведен состав продуктов, образования которых следует ожидать в результате внутримолекулярного переноса водорода в процессе пиролиза полипропилена.

Исследовался процесс деструкции сополимеров полиэтилена с полипропиленом, протекающий по радикальным механизмам. Показано, что в результате деструкции таких полимеров большинство продуктов образуются в результате внутримолекулярной передачи цепи.

Выводы. Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что в качестве материала для изготовления съёмных зубных протезов целесообразней использовать сополимеры, а не смеси полипропилена с полиэтиленом ввиду присутствия в последних вышеуказанных примесей, которые могут существенно влиять на процессы происходящие в полости рта в процессе эксплуатации протезов. Именно поэтому применение предложенного сополимера полипропилена является перспективным для использования в ортопедической стоматологии. Проведенные санитарно-гигиенические исследования показали, что опытные образцы не оказывают раздражающего и сенсибилизирующего воздействия и являются прекрасным биоинертным материалом для зубного протезирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровка В.В. Клинико-эпидемиологический анализ результатов ортопедического лечения больных с частичным отсутствием зубов с учетом возрастных показателей. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2011; 23.
2. Варес Э.Я., Нагурный В.А., Варес Я.Э., Аллахвердиева Л.С. Литьевым термопластам медицинской чистоты – дорогу в стоматологическую ортопедию. Стоматология 2004; 83(6): 75-76.
3. Курбанов С.Д. Медико-организационная характеристика оказания стоматологической помощи в городской многопрофильной поликлинике в современных условиях. Автореф. дисс...канд. мед. наук по спец. стоматология. М.: 2011; 23.
4. Кожин Д. Valplast – уверенность в себе. Современная ортопедическая стоматология 2006; 5: 100-102.
5. Shibata T., Kimoto K., Hamada N. et al. Antibacterial Activity of Denture Base Acrylic Resin Containing Apatite-coated TiO₂ Photocatalyst. Bulletin of Kanagawa Dental College 2009; 37(2): 105-110.

SUMMARY

EXPERIMENTAL BASIS OF A NEW MATERIAL FOR THE MANUFACTURE OF BASES DENTURES

Shuturminsky V.

Odessa State Medical University Odessa. Ukraine

The author studied the problem of improving the quality of prosthetic removable prostheses through the development of new basic material based on polypropylene copolymer. To this end, we examined the physical and chemical structure and hygienic properties of the produced material. The studies found that the developed material of polypropylene optimal solution for the partial plate denture bases, without flaws acrylic prosthesis and improves the properties of the previously used polypropylene plastics.

Keywords: polypropylene, partial plate denture copolymer plastics, bio inert, partial dental defects.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ БАЗИСОВ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

Штурминский В.Г.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Автором изучалась проблема улучшения качества протезирования съёмными протезами при помощи

разработки нового базисного материала, основанного на сополимере полипропилена. С этой целью авторы исследовали физико-химическую структуру и санитарно-гигиенические свойства разработанного материала. В результате исследований установлено,

что разработанный материал из сополимера полипропилена оптимальное решение для базисов частичных пластиночных протезов, лишен недостатков акрилового протезирования и улучшает свойства ранее применяемых полипропиленовых пластмасс.

რეზიუმე

კბილის მოსახსნელი პროთეზების ბაზისების დასამზადებლად გამოყენებული ახალი მასალის ეფექტურობის ექსპერიმენტული დასაბუთება

ვ. შუტურმინსი

ოდესის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია სტომატოლოგიის ისეთი მნიშვნელოვანი პრობლემა, როგორცაა უკბილო ებების პროთეზირება. აღნიშნული პრობლემა სტომატოლოგებისათვის ყოველთვის წარმოადგენდა კვლევის საგანს, რადგან მოსახსნელი პროთეზი დიდ დისკომფორტს უქმნის პაციენტებს, იწვევს მათ დროებით შრომისუუნარობას და სერიოზულ ფსიქოლოგიურ სტრესს აყენებს მათ. კბილის მოსახსნელი პროთეზის ხარისხის გაუმჯობესების მიზნით ავტორის მიერ შეს-

წავლილი და მოწოდებულია ახალი საბაზისო მასალა – სოპოლიმერიდან დამზადებული პოლიპროპილენი. ამ მასალით დამზადებული მოსახსნელი პროთეზები გამოირჩევა დაბალი ადჰეზიურობით მიკრობებისადმი, კარგად პრიადდება, მაქსიმალურად შეთავსებადია პირის ღრუში და აქვს კლინიკური გამოყენების ხანგრძლივი დრო. პრაქტიკულ სტომატოლოგიაში მისი დანერგვა გააუმჯობესებს ორთოპედიული მომსახურების ხარისხს.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА С УЧЕТОМ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОЖИ

Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Ц.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент дерматовенерологии, Тбилиси, Грузия*

Розацеа – распространенное, иногда тяжело протекающее заболевание с преимущественным поражением кожи лица экзогенными и эндогенными провоцирующими факторами. Заболеваемость розацеа составляет 3-10% от всех дерматозов и занимает седьмое место по частоте среди кожной патологии [1-3]. При розацеа часто выявляются клещи рода *Demodex*, при этом наличие их в коже может усугубить течение кожной патологии. Одной из основных проблем, с которыми сталкивается дерматолог при розацеа является неэффективность классических препаратов [4]. Нерациональная и недостаточная терапия приводит к хронизации заболевания и психосоциальной дезадаптации больных [7]. Изучение эпидермального барьера привело к созданию нового терапевтического направления в дерматологии,

которое получило название корнеотерапии [5,6]. Среди многообразных структур кожи, осуществляющих барьерные функции, особое значение придается эпидермису и, прежде всего, его гидролипидной мантии. Основной функцией водно-липидной мантии является сохранение целостности рогового слоя, кроме того она придает коже и волосам эластичность, мягкость, водоотталкивающие свойства, регулирует испарение влаги. В норме кожа покрыта липидной пленкой, образованной секретом сальных желез и липидами, продуцируемыми кератиноцитами, называемыми липидами поверхности кожи (ЛПК). Научные исследования последних лет убедительно показали, что одним из важных параметров, характеризующих состояние кожного барьера, является содержание жидкости в

роговом слое. При повреждении рогового слоя происходит чрезмерная трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ) и уменьшается концентрация естественного увлажняющего фактора кожи. Действие экзогенных и эндогенных факторов приводит к нарушению гидролипидной мантии рогового слоя, уменьшению продукции ЛПК, что сопровождается увеличением трансэпидермальной потери влаги. Отмечается четко выраженная тенденция к увеличению числа пациентов с розацеа, нуждающихся в защите и восстановлении поврежденного рогового слоя [8-10].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение функции кожного барьера с учетом морфо-функциональных особенностей кожи и разработка эффективного комплексного лечения больных розацеа.

Материал и методы. Под наблюдением находились 35 пациентов - 28 женщин и 7 мужчин в возрасте от 30 до 60 лет с длительностью заболевания от 6 до 10 лет. Из них у 18 наблюдалась папуло-пустулезная форма дерматоза, в 17 случаях диагностирована особая розацеа-стероидная форма. При первичной беседе с пациентами были определены основные факторы, провоцирующие обострение заболевания: инсоляция, стресс, температура, алкоголь, пища (рис. 1). Большинство пациентов раньше неоднократно проходили курс терапии стероидными препаратами, что в дальнейшем осложнило клиническую картину заболевания. Диагностика розацеа осуществлялось с учетом основных (транзиторная эритема, стойкая эритема, папулы, пустулы, телеангиэктазии) и второстепенных (чувство жжения и болезненность, локализация в центральной части лица, отек, поражение кожи век и конъюнктивы, формирование фим) признаков. Всем пациентам проводился соскоб с кожи лица для идентификации клеща рода *Demodex*, общий и биохимический анализы крови в динамике: определяли общий билирубин и его фракции, триглицериды, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, холестерин, щелочную фосфатазу, креатинин, глюкозу, привлекали смежных специалистов (гастрэнтеролог, эндокринолог, гинеколог, офтальмолог) для консультации.

С целью изучения морфофункциональных особенностей кожи лица использован биоимпедансный анализатор (БИА) кожи. Функции кожного барьера лица (время определения 6 секунд) определялись по следующим параметрам: содержание влаги (влажность), содержание кожного сала (жирность), мягкость или шершавость.

Анализ факторов, провоцирующих развитие розацеа выявил значительную роль инсоляции в патогенезе дерматоза. Исходя из этого с целью защиты кожи лица от ультрафиолетовых солнечных лучей, а также от

инфракрасных лучей (UV-A + UV-B + infrared –A) был успешно использован препарат “Ladival” (STADA).

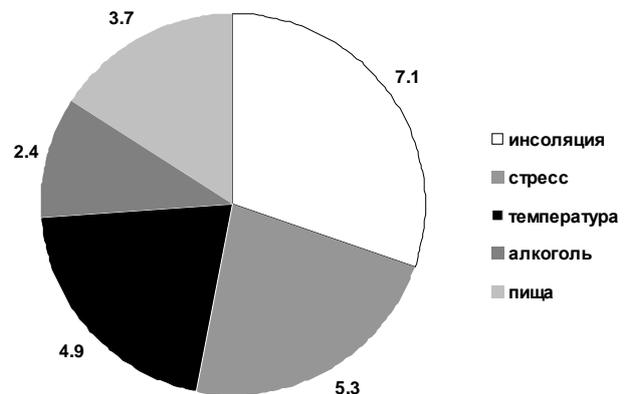


Рис. 1. Факторы, провоцирующие развитие розацеа

Анализ кожи проводили спустя 15-20 минут после ее очищения, так как считается, что именно в это время нет пота, пыли на коже и результат анализа наиболее соответствует реальности.

В зависимости от лечения все пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты обеих групп получали традиционное комплексное лечение, включающее антибиотики тетрациклинового ряда, макролиты, производные нитроимидазола, антигистаминные, десенсибилизирующие средства и витамины, местно - крем розамет. Пациентам как основной, так и контрольной групп на протяжении курса лечения (с интервалом в 2 недели) проводилось исследование параметров, отражающих состояние функции кожного барьера лица. Больным основной группы с выраженными нарушениями морфо-функциональных особенностей кожи для восстановления кожного барьера нами использован препарат эписофт А, разработанный Лабораторией эволюционной дерматологии (LED), Франция. Препарат представляет водно-масляную эмульсию и имеет уникальную композицию. В его состав входят: лактат аммония - 8%; алоэ вера - 5%; экстракт дрожжей - 2%; альфа-гидрокислота - 2%. Препарат можно отнести к иммуномодулирующей косметике, т.к. в его состав входят природные полисахариды, способные стимулировать макрофаги. Клетки Лангенганса в ответ на стимуляцию начинают вырабатывать биологически активные вещества, которые действуют не только на окружающие кератиноциты, но и на фибробласты и макрофаги дермы, клетки кровеносных сосудов.

Результаты и их обсуждение. Соскоб с кожи лица и век для идентификации демодекоза выявил наличие клеща только в 7 случаях розацеа в группе больных с папуло-пустулезной формой дерматоза. В этом случае после исчезновения островоспалительных явлений использовались антипаразитарные мази и пасты. Ре-

зультаты исследования показали, что использование БИА кожи у больных розацеа выявило значительные отклонения от нормы. У пациентов обеих групп, наиболее ярко они были выражены в группе больных со стероидной формой розацеа. Так, например, из 18 больных контрольной группы с папуло-пустулезной формой дерматоза снижение показателя как влажности, так и жирности выявлены у 5 больных, причем в 3 случаях эти нарушения сочетались с усилением шершавости.

В то же время у 17 больных со стероидной формой дерматоза в 15 случаях отмечалось резкое уменьшение влажности и снижение жирности, усиление шершавости кожи отмечалось у 16. В остальных случаях эти параметры не отличались от нормы. Таким образом, использование препарата эписофит А в группе больных с со значительными отклонениями параметров, отражающих состояние кожного барьера лица (стероидная форма розацеа) было патогенетически оправдано.



Рис. 2. Оценка эффективности эписофита А

Как показали результаты исследования, применение эмульсии у больных розацеа на фоне длительного лечения топическими стероидами оказало выраженный терапевтический эффект: у 15 больных розацеа по окончании лечения полностью исчезли сухость, шелушение и повышенная чувствительность к внешним раздражителям; у остальных пациентов эти проявления уменьшились на 70%. Менее активно регрессировала воспалительная эритема. Стойкое покраснение кожи уменьшилось в среднем на 0,7 балла в группе больных розацеа. Ни в одном наблюдении ухудшения или обострения кожного процесса на фоне лечения не отмечалось. Следует отметить, что положительная динамика по всем оцениваемым критериям наблюдалась уже в первые 2 недели лечения и терапевтический эффект нарастал на фоне проводимой терапии. Препарат применялся 1-2 раза в день в течение 6 недель. Оценка эффективности проводилась в баллах от 0 до 3 по параметрам сухости, шелушения, эритемы и выраженности субъективных ощущений каждые 2 недели. В целом по группе средний балл по сухости до лечения составлял 2,7, после лечения - 0,8, по интенсивности шелушения соответственно 2,4-0,5, по эритеме 2,1-0,9 по выраженности субъективных ощущений 2,9-0,6 (рис. 2).

Таким образом, эписофит А является высокоэффективным препаратом нового направления лечебной косметики – корнеотерапии, направленной на восстановление и защиту поврежденного рогового слоя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самodelкина К.А., Короткий Н.Г., Маяцкая Т.В. Современный концепции этиологии и патогенеза розацеа. *Клин. дерматол. и венерол.* 2012; 3: 4-9.
2. Сайдалиева В.Ш., Перламуртов Ю.Н., Ольховская К.Б. Сравнительная характеристика противовоспалительной активности различных методов терапии розацеа. *Клин. дерматол. и венерол.* 2012; 3: 68-72.
3. Сирмайс Н.С., Устинов М.В., Киселева Л.Ф. Сравнительная клиническая эффективность современных методов терапии при торпидно протекающих формах розацеа. *Клин. дерматол. им венерол.* 2012; 3: 78-83.
4. Кузина З.А., Данилевская Р.С., Гребенников В.А. К вопросу о терапии розацеа. *Клин. дерматол. и венерол.* 2011; 2: 60-63.
5. Марголина А. Суэта вокруг барьера. *Косметика и медицина* 2002; 5: 1-7.
6. Лаутеншлегер Х. Профилактика нарушений барьерной функции кожи. *Нувель Эстетейк*: 2003; 60-61.
7. Aksoy B., Altayakan-Napa A., Egemen D. et al. The impact of rosacea on quality of life: affects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol.* 2010; 163(4): 719-25.
8. Sheinfeld N., Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgrad Med* 2010; 122; 139-43.
9. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA. Adverse effects of topical glycocorticoids. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54:1-15.
10. Lazaridou E., Giannopoulou C., Fotiadou C. et al The potencial role of microorganisms in the development of rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011; 9(1):21-5.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF ROSACEA TREATMENT BASED ON THE MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE SKIN

Tsiskarishvili N.V., Katsitadze A., Tsiskarishvili Ts.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology, Georgia

Rosacea - a widespread disease sometimes aleak with severe complications, mainly affecting the skin. Irrational and inadequate treatment leads to chronicity of diseases and psychosocial disadaptation of patients. Lately, a clear upward trend in the number of patients in whom in the process of complex treatment manifestations (with the varying degrees of severity) of impaired barrier function of the skin are observed and they need the protection and restoration of the damaged stratum corneum.

In patients with rosacea in order to study the function of the facial skin's horny layer we used the skin analyzer BIA (bioimpedance analysis, which in duration of 6 seconds determines the moisture content, oiliness and the softness of the skin) and significant deviations from the norm (decrease in moisture content, fatness and increased roughness) was revealed. These changes were most clearly pronounced in patients with steroid rosacea. To restore the skin barrier the drug "Episofit A" (Laboratory of Evolutionary Dermatology, France) has been used (1-2 times a day for 6 weeks).

Evaluation of treatment efficacy was conducted every 2 weeks by means of a scale from 0 to 5 for parameters of dryness, erythema, peeling and expression of subjective feelings. In accordance with received results, using of Episofit A emulsion, especially on the background of long-term treatment with topical steroids, had a pronounced therapeutic effect.

Thus, treatment of patients with consideration of morphological and functional features of facial skin, helps to improve the results traditional therapy, and the drug is highly effective means of the new direction in skin care - corneotherapy aimed to reconstruct and protect damaged stratum corneum.

Keywords: rosacea, treatment.

РЕЗЮМЕ

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА С УЧЕТОМ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОЖИ

Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г.,
Цискаришвили Ц.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Тбилиси, Грузия

Розацеа – распространенное, иногда тяжело протекающее заболевание с преимущественным поражением кожи лица. Нерациональная и недостаточная терапия приводит к хронизации заболевания и психосоциальной дезадаптации больных. В последнее время отмечается четко выраженная тенденция увеличения числа пациентов, нуждающихся в защите и восстановлении поврежденного рогового слоя, у которых в процессе проведения комплексного лечения имеются в той или иной степени выраженные проявления нарушения барьерной функции кожи. С помощью биоимпедансного анализатора кожи, который позволяет за 6 секунд определить содержание влаги, жирность, уровень мягкости кожи, у больных розацеа с целью изучения функции рогового слоя кожи лица выявлены значительные отклонения от нормы (снижение показателя влажности, жирности, усиление шершавости). Эти изменения наиболее ярко были выражены у больных со стероидной формой розацеа. Для восстановления кожного барьера использован препарат эписофит А в виде эмульсии, разработанный Лабораторией эволюционной дерматологии (Франция). Препарат применялся 1-2 раза в день в течение 6 недель. Оценка эффективности терапии проводилась в баллах от 0 до 3 по параметрам сухости, эритемы шелушения и выраженности субъективных ощущений каждые 2 недели. Как показали результаты исследования применение эмульсии эписофит А у больных розацеа, особенно на фоне длительного лечения топическими стероидами, выявило выраженный положительный терапевтический эффект. Таким образом, лечение больных с учетом морфофункциональных особенностей кожи лица способствует улучшению результатов традиционной терапии, а препарат эписофит является высокоэффективным средством нового направления лечебной косметики - корнеотерапии, целью которой является восстановление и защита поврежденного рогового слоя.

რეზიუმე

როზაცეას მკურნალობის სრულყოფა კანის მორფოფუნქციური თვისებების გათვალისწინებით

ნ.ვ. ცისკარიშვილი, ა. კაციტაძე, ც. ცისკარიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

როზაცეა ფართოდ გავრცელებული, ზოგჯერ - მიმდინარე, დაავადებაა, რომელიც სახის კანის უპირატესი დაზიანებით ხასიათდება. არარაციონალური და არასრულფასოვანი მკურნალობა ხშირად დაავადების ქრონიზაციის და პაციენტთა ფსიქოსოციალური დიზადაპტაციის მიზეზი ხდება. ბოლო პერიოდში აღინიშნება იმ პაციენტთა რიცხვის მკვეთრი ზრდის ტენდენცია, რომელთაც კომპლექსური მკურნალობის პროცესში გამოუვლინდა კანის ბარიერული ფუნქციის ამა თუ იმ სახით გამოხატული დარღვევები, რაც კანის დაზიანებული რქოვანა შრის დამცავ და აღმდგენ მკურნალობას საჭიროებს. როზაცეათი დაავადებულ პაციენტებში კანის რქოვანა შრის ფუნქციის შესწავლის მიზნით ბიომიკროსკოპული ანალიზატორის გამოყენებამ, რომელიც 6 წაშში კანის ტენიანობის, ცხიმოვანობისა და კანის სირბილის განსაზღვრის საშუალებას

იძლევა, გამოავლინა ნორმიდან მნიშვნელოვანი ცვლილებები - ტენიანობისა და ცხიმოვანობის მანევრების მნიშვნელოვანი შემცირება, მომატებული ხორკლიანობა. აღნიშნული ცვლილებები განსაკუთრებით მკვეთრად იყო გამოხატული სტეროიდული როზაცეათი დაავადებულ პაციენტებში. კანის ბარიერული ფუნქციის აღდგენის მიზნით გამოყენებულ იქნა ევოლუციური დერმატოლოგიური ლაბორატორიის (საფრანგეთი) პრეპარატი ეპისოფიტი A ემულსიის ფორმით. პრეპარატი გამოიყენებოდა 1-2-ჯერ დღეში 6 კვირის განმავლობაში. მკურნალობის ეფექტურობა ფასდებოდა 0-დან 3 ქულამდე - სიმშრალის, ერითემის, აქერცვლისა და სუბიექტური შეგრძნებების გამოვლენის სიმძიმის მიხედვით, ყოველ 2 კვირაში ერთხელ. როგორც კვლევის შედეგებმა აჩვენა, როზაცეათი დაავადებულ პაციენტებში, განსაკუთრებით - ხანგრძლივი ადგილობრივი სტეროიდული საშუალებებით მკურნალობის შემთხვევაში, ეპისოფიტი A-ს ემულსიის გამოყენებამ მკვეთრად გამოხატული თერაპიული ეფექტი გამოავლინა. აქედან გამომდინარე, პაციენტთა მკურნალობა სახის კანის მორფოფუნქციური თვისებებების გათვალისწინებით ტრადიციული თერაპიის შედეგების მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას განაპირობებს, ხოლო თავად პრეპარატი წარმოადგენს ახალ, მაღალეფექტურ პრეპარატს სამკურნალო კოსმეტიკის ახალი განხრის - კორნეოთერაპიის მიმართულებით, რომლის მიზანი კანის დაზიანებული რქოვანი შრის აღდგენა და დაცვაა.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Целуйко В.И., Яковлева Л.Н., Вашакидзе З.С.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной суправентрикулярной тахикардией при ишемической болезни сердца (ИБС), которая не только ухудшает качество жизни больных [3,5], но и значительно увеличивает риск развития таких тяжелых осложнений, как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и сердечная недостаточность (СН) [2].

Патогенез ФП связан с комплексом изменений в миокарде предсердий - электрическим, структурным и сократительным ремоделированием, которые у больных ИБС прежде всего обусловлены ремоделированием левого желудочка [9]. Структурное ремоделирование предсердий всегда связано с фиброзом, который и является субстратом для развития механизма microre-entry. В настоящее время имеется большое количество дан-

ных об участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ее ключевого медиатора - ангиотензина II (АТ II) в формировании фиброза при ФП [11].

Роль наследственного фактора в развитии ФП убедительно доказана во многих научных работах. Так, по данным Фремингемского исследования наличие ФП у родителей увеличивает вероятность ее развития у детей [7]. Генетические исследования ФП сосредоточены в основном в двух направлениях: это выявление генов, мутации которых приводят к наследованию аритмий по классическому менделевскому типу и изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов предрасположенности или «генов кандидатов», которые могут играть роль триггерных факторов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [8,10].

Среди большого количества «генов-кандидатов», способных участвовать в развитии ФП при ИБС, особое внимание привлекают гены, полиморфизм которых может моделировать эффекты РААС [6,12]. В экспериментальных и клинических исследованиях показана связь инсерционно/делеционного (I/D) полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и полиморфизма рецептора АТ II типа 1 (АТ₂R1) с развитием ФП у больных артериальной гипертензией (АГ), гипертрофической кардиомиопатией [12]. Непосредственно изучению роли этих факторов в развитии ФП у больных ИБС посвящено относительно небольшое количество работ, результаты некоторых из них противоречивы. Это может быть связано с отличиями в распределении алелей и генотипов в различных этнических группах, поэтому ассоциация тех или иных полиморфных маркеров с развитием ФП не

всегда совпадает в разных популяциях, что делает исследования для каждой этнической и популяционной группы значимыми.

Цель исследования - изучить связь I/D полиморфизма гена АПФ и полиморфизма А1166С гена АТ2R1 с развитием ФП у больных ИБС жителей Харьковской области.

Материал и методы. Обследовано 318 больных ИБС, находившихся на лечении в Харьковской городской клинической больнице № 8. Верификация диагноза ИБС проводилась при наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (КА) по данным селективной коронарной ангиографии (СКАГ), перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ) и/или наличия стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (1974 г.).

Критериями исключения были: хроническая СН более ПА стадии по классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско; возраст моложе 45 лет; наличие пороков сердца; нарушения функции щитовидной железы; тяжелое течение сахарного диабета II типа (СД); обструктивные заболевания легких; тяжелая сопутствующая патология (онкологические заболевания, хроническая почечная недостаточность II стадии, и другие)

В соответствии с поставленной целью обследованные больные были разделены на две группы (таблица 1). В I группу вошли 54 (17,0%) больных ИБС с ФП, во II группу - 264 (93,0%) пациента без ФП (таблица 1).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных групп больных (n=318)

Показатель	I группа (n=54)	II группа (n=264)	P _{I-II}
Возраст средний, годы	59,82±2,6	58,74±1,8	0,54
АГ, %	92,6 (50)	71,6 (189)	0,01
СД II типа, %	38,9 (21)	12,5(33)	0,01
ИМТ, кг/м ²	29,89±1,12	27,57±0,59	0,036
Ожирение (ИМТ >30/м ²), %	70,4,2 (38)	32,2 (85)	0,001
Курение, %	33,3 (18)	38,3(101)	0,49
Злоупотребление алкоголем, %	25,9 (14)	20,4(54)	0,37
Гиперлипидемия (ОХС >5,2 ммоль/л, и/или ХСЛПНП >3 ммоль/л, и/или ТГ >1.7 ммоль/л), %	81,4(44)	75,0(198)	0,08
ИМ в анамнезе, %	70,4 (38)	64,4 (170)	0,40
Повторный ИМ в анамнезе, %	33,3 (18)	12,9 (34)	0,02
ОНМК в анамнезе, %	14,8 (8)	1,1(3)	0,001

примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных частот - n (%) или среднего значения и погрешности среднего (M±m). В табл.: ИМТ - индекс массы тела, ОХС - общий холестерин, ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, ТГ - триглицериды

Клинический диагноз ФП устанавливали согласно рекомендациям ACC/ANA/ESC (2011) [3-]. У 15 (27,8%) больных I группы была зарегистрирована постоянная форма ФП, у 22 (40,7%) - персистирующая форма ФП, у 17 (31,5%) - пароксизмальная форма ФП. В I группе достоверно чаще встречались такие факторы риска, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет (СД) II типа. Больные ФП чаще имели указания на перенесенные в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и повторный инфаркт миокарда (ИМ). По другим клинико-анамнестическим показателям группы обследованных больных статистически не отличались.

Группу контроля составили 35 человек, средний возраст - $57,7 \pm 2,2$ года, при обследовании которых по разным причинам результат нагрузочного теста был отрицательным; при проведении СКВГ не выявлены атеросклеротические и морфологические изменения КА.

Исследование I/D полиморфизма гена АПФ и полиморфизма A1166C гена AT2R1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической схемой детекции результата с использованием наборов реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» производства ООО НПФ «Литех» (РФ). Выделение ДНК из буккального эпителия выполняли с помощью реагента «ДНК-экспресс» производства ООО НПФ «Литех» (РФ) согласно инструкции. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием

равновесию Харди-Вайнберга ($p_1^2 + 2 p_1 p_2 + p_2^2 = 1$). В соответствии с требованиями Хельсинской декларации, все пациенты были проинформированы о проведении клинического исследования и дали согласие на определение полиморфизма исследуемых генов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Для сравнения распределения частот аллелей и генотипов в исследуемых группах использовали критерии χ^2 Пирсона и Фишера. Относительный риск (RR - Relative Risk) рассчитывали по формуле $RR = (a/c)/(b/d)$, где a - количество больных ИБС с ФП с наличием и b - отсутствием данного аллеля или генотипа, c и d - количество больных ИБС без ФП с наличием и отсутствием данного аллеля или генотипа. Значения $RR=1$ рассматривали как отсутствие ассоциации, $RR>1$ - как положительную ассоциацию с аллелем или генотипом, $RR<1$ - как отрицательную ассоциацию. Многофакторный регрессионный анализ проводили для создания линейного уравнения регрессии. Коэффициенты модели рассчитывали по методу наименьших квадратов. Для всех видов анализа статистически значимым считали $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. При исследовании I/D полиморфизма гена АПФ распределение II, ID и DD генотипов в группе контроля составило 40%, 42,9% и 17,1%, соответственно (таблица 2).

Таблица 2. Частота распределения аллелей и генотипов ID полиморфизма гена АПФ в группах обследованных больных (n=318)

Показатель, %	Контрольная группа (n=35)	I группа (n=54)	II группа (n=264)	P_{I-II}	RR_{I-II}
II-генотип	40,0 (14)	20,4 (11)*	25,4 (67)*	нд	
ID- генотип	42,9 (15)	40,7 (22)	48,8 (129)	нд	
DD-генотип	17,1 (6)	38,9 (21) *	25,8 (68)	0,05	1,82 [0,57-2,98]
I-аллель	61,4 (43)	40,7 (44) *	49,8 (263)	нд	
D-аллель	38,6 (27)	59,3 (64) *	50,2 (265)*	нд	

примечание: * - $p<0,05$ при сравнении с группой контроля

Выявлено, что встречаемость I аллеля в контрольной группе была выше (61,4%), чем D (38,6%), тогда как в I и II группах обследованных больных встречаемость аллеля с доминантной делецией составила 59,3% и 50,2%, соответственно, что достоверно больше, чем в группе контроля ($p<0,05$). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, в которых доказано, что носительство D аллеля I/D полиморфизма гена АПФ ассоциируется с развитием атеросклероза КА и диффузным типом поражения коронарного русла [4].

В нашем исследовании частота встречаемости DD генотипа у больных ИБС с ФП (I группа) составила

38,9 %, что достоверно больше, чем в группе контроля - 17,1% ($\chi^2=4,75$, $p=0,03$) и во II группе - 25,8% ($\chi^2=3,84$, $p=0,05$). Наличие позитивной ассоциативной связи ($RR_{I-II} = 1,82 [0,57-2,98]$) позволяет рассматривать DD генотип I/D полиморфизма гена АПФ в качестве предиктора риска развития ФП у больных ИБС.

Распределение генотипов полиморфизма A1166C гена AT₂R1 в контрольной группе было следующим: AA - 31,4%, AC - 48,6%, CC- 20,0% (таблица 3). Встречаемость A аллеля в группе контроля оказалась больше, чем C аллеля (55,7% и 44,3%, соответственно). В I группе обследованных частота встречаемости C аллеля составила 69,4%, что достоверно больше,

чем в контрольной группе (44,3%, $X^2=6,04$, $p=0,01$) и во II группе (51,9%, $X^2=3,7$, $p=0,05$). Расчитанное значение относительного риска для С аллеля в обследованной нами выборке больных составило $RR_{I-II} = 2,67$ [1,6-3,74], что свидетельствует о наличии поло-

жительной ассоциативной связи С аллеля с развитием ФП у больных ИБС и согласуется с данными A. Boldt и соавт. об увеличении плотности рецепторов AT_2R1 в левом предсердии и развитии ФП при наличии С аллеля полиморфизма A1166C гена AT_2R1 [1].

Таблица 3. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена AT_2R1 в группах обследованных больных ($n=120$)

Показатель,%	Контрольная группа (n=35)	I группа (n=18)	II группа (n=102)	P_{I-II}	RR_{I-II}
AA-генотип	31,4 (11)	11,1 (2)	18,6 (19)	нд	
АС-генотип	48,6 (17)	38,9 (7)	58,8 (60)	нд	
СС	20,0 (7)	50,0 (9)*	22,6 (23)*	0,02	3,25 [1.67-4.83]
А-аллель	55,7 (39)	30,6 (11)*	48,1 (98)	0,05	
С-аллель	44,3 (31)	69,4 (25)*	51,9 (106)	0,05	2,67 [1,6-3,74]

примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля

Таблица 4. Связь клинико-anamnestических показателей и изученных генетических маркеров с развитием ФП у больных ИБС (регрессионный анализ)

Показатель	Бета	В	p-level
АГ	0,24	0,19	0,004
СД II типу	0,20	0,20	0,001
Ожирение	0,20	0,15	0,01
С аллель полиморфизма A1166C гена AT_2R1 .	0,10	0,05	0,05

примечание: представлены стандартизованные регрессионные коэффициенты -

Бета и обычные регрессионные коэффициенты – В, которые позволяют сравнить относительный вклад каждой независимой переменной в прогнозирование зависимой переменной

При проведении сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена AT_2R1 в обследованных группах установлено, что в I группе 50,0% больных оказались носителями СС генотипа, что достоверно больше, чем в контрольной (20,0%, $X^2=3,75$, $p=0,05$) и II (22,6%, $X^2=4,58$, $p=0,03$) группах обследованных. С целью оценки возможной связи СС генотипа полиморфизма A1166C гена AT_2R1 с развитием ФП нами был расчитан относительный риск. Установленное значение $RR_{I-II} = 3,25$ [1,67-4,83] позволяет рассматривать наличие СС генотипа полиморфизма гена AT_2R1 в качестве предиктора развития ФП у больных ИБС.

С учетом того, что в группе больных ИБС с ФП чаще встречались патогенетически связанные с развитием ФП факторы риска, (таблица 2) и с целью уточнения характера связи полиморфизма изученных генов с развитием ФП нами проведен пошаговый регрессионный анализ (таблица 4). Регрессионный анализ показал наличие независимой связи ФП с АГ, СД II типа, ожирением и носительством С аллеля полиморфизма A1166C гена AT_2R1 .

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что развитие ФП у больных ИБС жителей Харьковского региона независимо связано с наличием С аллеля A1166C полиморфизма гена AT_2R1 . Возможно, I/D полиморфизм гена АПФ оказывает опос-

редованное влияние на развитие ФП у больных ИБС через другие зависимые от него факторы.

ВЫВОДЫ:

1. Развитие ФП у больных ИБС жителей Харьковского региона ассоциировано с носительством полиморфного С аллеля A1166C гена AT_2R1 и наличием DD генотипа I/D полиморфизма гена АПФ.
2. Доказано, что риск развития ФП у больных ИБС независимо связан с наличием С аллеля A1166C гена AT_2R1 , артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа и ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boldt A., Wetzel U., Weigl J., Garbade J., Lauschke J., Hindricks G., Kottkamp H., Gummert J.F., Dhein S. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. J. Amer. Coll. Cardiol. 2003; 42: 1785-1792.
2. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31:967-975.
3. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., Halperin J.L., Kay G.N., Le Huez J.Y., Lowe J.E., Olsson S.B., Prystowsky E.N., Tamargo J.L., Wann L.S., Smith S.C. Jr., Priori S.G., Estes N.A. 3rd, Ezekowitz M.D., Jackman W.M., January C.T., Lowe

J.E., Page R.L., Slotwiner D.J., Stevenson W.G., Tracy C.M., Jacobs A.K., Anderson J.L., Albert N., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Guyton R.A., Halperin J.L., Hochman J.S., Kushner F.G., Ohman E.M., Stevenson W.G., Tarkington L.G., Yancy C.W.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123:e269-367.

4. Gürlek A., Güleç S., Karabulut H. et al. Relation between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and restenosis after coronary stenting. *J. Cardiovasc. Risk*. 2000; 7(6): 403-407.

5. Heeringa J, van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H., Stijnen T., Lip G.Y., Witteman J.C. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-953.

6. Liu T., Korantzopoulos P., Xu G., Shehata M., Li D., Wang X., Li G. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2011;13(3):346-54.

7. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Beiser A., Wolf P.A., Benjamin E.J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-1046.

8. Mahida S., Ellinor P.T. New advances in the genetic basis of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23(12): 1400-6.

9. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation - a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011; 91(1): 265-325.

10. Sinner M.F., Ellinor P.T., Meitinger T., Benjamin E.J., Kääb S. Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future. *Cardiovasc Res*. 2011; 89(4): 701-9.

11. Tsai C.T., Lai L.P., Kuo K.T., Hwang J.J., Hsieh C.S., Hsu K.L., Tseng C.D., Tseng YZ, Chiang F.T., Lin J.L. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling. *Circulation*. 2008;117(3):344-55.

12. Xiao P., Ling Z., Woo K., Du H., Su L., Liu Z., Yin Y. Renin-angiotensin system-related gene polymorphisms are associated with risk of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010; 160(3):496-505.

SUMMARY

GENETIC ASPECTS OF ATRIAL FIBRILLATION IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS

Tseluyko V., Yakovleva L., Vashakidze Z.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

To examine the relationship I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and polymorphism A1166S of angiotensin II type 1 receptor (AT2R1) gene with the development of atrial fibrillation (AF) in patients with coronary artery disease (CAD), the residents of Kharkiv region.

The study involved 318 patients with CAD, of whom 54 (17,0%) patients with CHD and AF were included in group I, 264 (93,0%) patients without AF - in group II. The control group included 35 people without atherosclerotic and morphological changes of spacecraft. Study of ACE gene I/D polymorphism and A1166S polymorphism of AT2R1

gene was performed by polymerase chain reaction (PCR) with electrophoretic pattern of result detection. Established that the AF development in patients with CAD, residents of Kharkiv region was associated with carriage of C allele of AT2R1 gene A1166S polymorphism and the presence of DD genotype of the ACE gene I / D polymorphism. Proved that the risk of AF development in patients with coronary heart disease independently associated with the presence of C allele of AT2R1 gene A1166S polymorphism, hypertension, type II diabetes and obesity.

Keywords: Atrial fibrillation, coronary artery disease, gene polymorphism.

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Целуйко В.И., Яковлева Л.Н., Вашакидзе З.С.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Цель исследования - изучить связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и

полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II типа 1 (AT2R1) с развитием фибрилляции предсердий

(ФП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) жителей Харьковской области.

Обследовано 318 больных ИБС, из них 54 (17,0%) больных ИБС с ФП составили I группу, 264 (93,0%) пациентов без ФП - II группу. Группу контроля составили 35 лиц без атеросклеротических и морфологических изменений коронарных артерий. Исследование I/D полиморфизма гена АПФ и полиморфизма A1166C гена AT2R1 проводили методом

полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата. Установлено, что развитие ФП у больных ИБС жителей Харьковского региона ассоциировано с носительством С аллеля полиморфизма A1166C гена AT₂R1 и наличием DD генотипа I/D полиморфизма гена АПФ. Доказано, что риск развития ФП у больных ИБС независимо связан с наличием С аллеля полиморфизма A1166C гена AT₂R1, артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа и ожирения.

რეზიუმე

წინაგულთა ფიბრილაციის გენეტიკური ასპექტები ავადმყოფებში
გულის იშემიური დაავადებებით

ვ. ცელუიკო, ლ. იაკოვლევა, ზ. ვაშაკიძე

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის გენის I/D პოლიმორფიზმის და 1 (AT2R1) ტიპის ანგიოტენზინის II გენის A1166C პოლიმორფიზმის ურთიერთკავშირის შეფასება წინაგულთა ფიბრილაციის განვითარებაში გულის იშემიური დაავადების (გიდ) მქონე ავადმყოფებში ხარკოვის რეგიონში.

გამოკვლეულ იქნა გიდ-ით 318 ავადმყოფი, მათგან 54 (17,0%) გიდ-ის მქონე ავადმყოფმა წინაგულთა ფიბრილაციით შეადგინა I ჯგუფი, გიდ-ის მქონე 264 (93,0%) ავადმყოფმა წინაგულთა ფიბრილაციის გარეშე – II ჯგუფი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 35 პირმა კორონარული არტერიების ათეროსკლეროზული და მორფოლოგიური დაზიანების გარეშე. ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის გენის I/D პოლიმორფიზმის და 1

(AT2R1) ტიპის ანგიოტენზინის II გენის A1166C პოლიმორფიზმის კვლევა განხორციელდა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით შედეგების ელექტროფორეზული დეტექციის სქემით.

დადგენილია, რომ ხარკოვის რეგიონში მცხოვრებ გიდ-ით ავადმყოფებში წინაგულთა ფიბრილაციის განვითარება ასოცირებულია T2R2 გენის A1166C პოლიმორფიზმის C ალელის მტარებლობასთან და აგფ-ის გენის DD გენოტიპის I/D პოლიმორფიზმთან. დადგენილია, რომ წინაგულთა ფიბრილაციის განვითარების რისკი გიდ-ის მქონე პაციენტებში დაკავშირებულია AT1R1 გენის A1166C პოლიმორფიზმის C ალელის არსებობასთან, არტერიული ჰიპერტენზიის, II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის და სიმსუქნისაგან დამოუკიდებლად.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЗАПОРОМ

Исаев Г.Б., Манафов С.С., Алиева Н.З.

Научный центр хирургии им. акад. М.А. Топчубашева, Баку, Азербайджан

37-50% населения земного шара страдают заболеваниями толстой кишки (ТК) [1,3,5,9]. В промышленно развитых странах хроническим запором (ХЗ) страдают 3% в молодом возрасте, 8% населения среднего возраста, 20% - пожилого возраста [6,7]. В Великобритании, по поводу ХЗ регулярно лечится 50% населения, в ФРГ - 30% [2,4,8]. В зависимости от сроков задержки самостоятельного стула, состояния больного и его работоспособности выделяют компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную стадии хронического запора. К компенсированной стадии хронического запора относят пациентов, у которых задержка самостоятельного стула составляет не более 3-4 дней.

Субкомпенсированная стадия хронического запора характеризуется запором продолжительностью 5-10 дней; в таких случаях стул бывает самостоятельный, больные редко прибегают к помощи слабительных средств и клизм. Позывы на акт дефекации сохранены.

К декомпенсированной стадии хронического запора относят больных с задержкой самостоятельного стула продолжительностью более 10 дней; позывы на дефекацию у них отсутствуют; имеются явления интоксикации; для опорожнения кишечника больные пользуются очистительными клизмами.

Для выявления характера изменений в ТК широко применяются такие методы исследования как ирригоскопия, рентгенологическое исследование и колоноскопия [5,9]. Однако определить распространение патологического процесса на мышечный слой и серозную оболочку ТК эти методы не позволяют [3,7,9].

Целью исследования явилось определение информативности ультразвукового исследования в диагностике функциональных и органических изменений толстой кишки у больных хроническим запором.

Материал и методы. Обследованы 96 больных (основная группа) ХЗ, женщин - 67, мужчин - 29. Большинство больных (79) были в возрасте от 33 до 55 лет. Компенсированная стадия ХЗ была выявлена у 11 больных, субкомпенсированная стадия - у 32 и декомпенсированная стадия - 53 больных. Контрольную группу составили 20 пациентов у которых клинически замедления пассажа по толстой кишке не отмечалось. Больным накануне УЗИ проводилась трехкратная очистительная клизма. Перед исследованием, под контролем УЗИ, толстую

кишку заполняли физиологическим раствором до 2 литров, подогретым до 37°.

Результаты и их обсуждение. У лиц контрольной группы толщина стенки (ТК), в среднем, составила до $3,0 \pm 0,01$ мм; сохранялась послойность ТК; гаустры по высоте естественных поперечных складок, в среднем, составляли $1,0 \pm 0,05$ см; расстояния между ними были $1,0 \pm 0,01$ см. Каловые частицы в просвете неизменной ТК, в среднем, перемещались на расстояние $4,1 \pm 0,2$ см, по времени не более 2-3 секунд. Диаметр просвета неизменной ТК не превышал 0,5-1,0 см.

У больных с нормотоническим типом ХЗ длина ТК не отличалась от таковой лиц в контрольной группе; диаметр ТК в среднем не превышал $3 \pm 0,08$ мм, изменяясь при перистальтике, в среднем, на $0,5 \pm 0,2$ см. Перемещение каловых частиц не превышало $4,2 \pm 0,03$ см. Высота естественных поперечных складок была: в слепой кишке от 2,0 до 2,2 см, в восходящем отделе - от 1,5 до 1,8 см, в поперечном - 1,6-1,8 см, в нисходящем отделе ободочной кишки - 0,9-1,6 см, в сигмовидной кишке - от 0,8 до 1,2 см, в ректосигмоидальном переходе - 0,7-1,7 см. Промежутки между складками: в слепой кишке были в пределах от 2,1 до 2,2 см, в восходящем отделе - от 1,4 до 1,5 см, в поперечном отделе от 1,7 см до 1,8 см, в нисходящем отделе - 1,6-2,5 см, в сигмовидной кишке - 0,7-1,6 см, в ректосигмоидальном переходе - от 1,4 до 2,0 см. Разница в высоте складок и промежутков между ними, в среднем, составила более $0,5 \pm 0,1$ см (рис. 1).



Рис. 1. УЗИ толстой кишки у больной Ч. 48 лет с нормотоническим типом хронического запора. Продольное сканирование поперечного отдела ободочной кишки. На сонограмме видно утолщение кишечной стенки и неравномерность гаустрации, различная высота поперечных складок и различные промежутки между ними

Больных с спастическим типом по стадии хронического запора разделяли на компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную стадии.

При компенсированной стадии протяженность спазмированных участков толстой кишки в среднем составляла $6 \pm 0,2$ см. Скорость передвижения каловых частиц - $7 \pm 0,06$ см от места спазма. Длина гаустр в слепой кишке - 1,5 - 2,7 см, в восходящем отделе - от 0,8 до 1,8 см, в поперечном отделе - от 0,7 до 1,8 см, в нисходящем отделе - 1,0-1,7 см, в сигмовидной кишке - 0,9 - 1,9 см, в ректосигмоидальном отделе - от 1,2 до 2,2 см. Расстояние между складками превышало $0,5 \pm 0,2$ см. Толщина стенки ТК была в среднем $3,3 \pm 0,03$ мм. Послойность стенки сохранялась; спазмированные участки находились в нисходящем отделе, в сигмовидной кишке и ректосигмоидальном отделе. Утолщение стенки и изменение ее эхоструктуры отмечалось в нисходящем отделе и сигмовидной кишке (рис.2а,б).

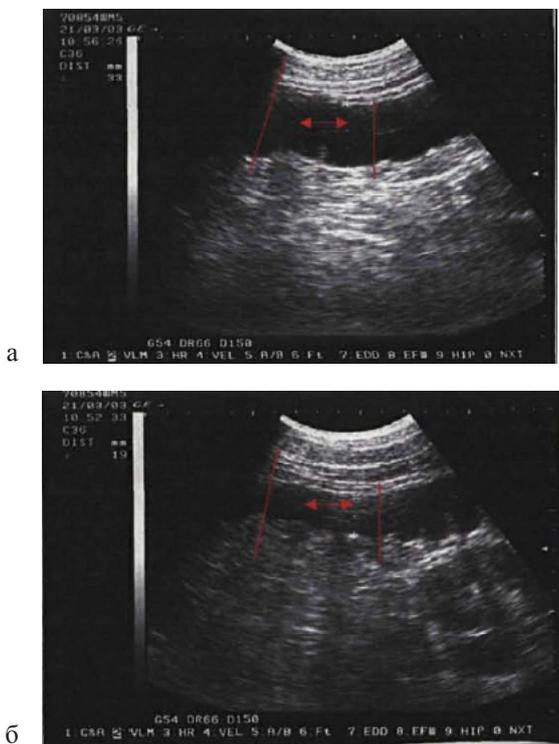


Рис. 2. УЗИ толстой кишки у больной К. 32 года, компенсированная стадия хронического запора, спастический тип. Продольное сканирование сигмовидной кишки. Динамика спазма при изменении тонуса. Между линиями участки сигмовидной кишки, а) участок спазма в нижней трети сигмовидной кишки симптом "тонкой кишки на фоне толстой", б) спазмированный участок сигмовидной кишки в расслабленном состоянии, в) участок спазма в средней трети сигмовидной кишки

Длина толстой кишки при субкомпенсированной стадии была больше на 2-3 см, чем в контрольной

группе. Диаметр слепой кишки составлял 7,0-7,4 см, в восходящем отделе - 3,0-4,5 см; в поперечном - $3,2 \pm 0,1$ см, нисходящем - $2,1 \pm 0,04$ см, в сигмовидной кишке - $2,0 \pm 0,07$ см и в ректосигмоидальном отделе - $2,4 \pm 0,08$ см. Высота поперечных складок в слепой кишке составляла 0,9-3,0 см, в восходящем - 0,8-2,8 см, в поперечном - 0,4-0,8 см, в нисходящем - от 0,4 до 1,4 см, в сигмовидной кишке - от 0,3 до 0,9 см, в ректосигмоидальном отделе прямой кишки - 0,2-0,3 см.

Длина гаустр в слепой кишке составляла от 1,1 до 3,2 см, в восходящем отделе - от 0,7 до 2,9 см, в поперечном отделе - от 0,7 до 2,8 см, в нисходящем отделе от 1,3 до 2,3 см, в сигмовидной кишке - 1,1-2,8 см, в ректосигмоидальном отделе прямой кишки - 1,0-3,9 см (рис.3а,б).

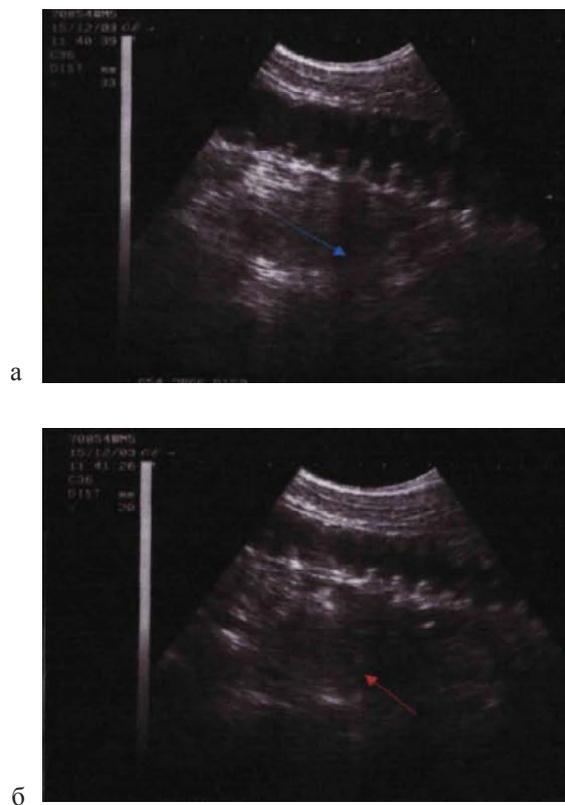


Рис. 3. УЗИ толстой кишки у больной А. 41 год. Субкомпенсированная стадия хронического запора, спастический тип. Нисходящий отдел. Продольное сканирование. Динамика спазма при изменении тонуса. Частые неравномерные поперечные складки в виде симптома "частокола". Утолщение стенки толстой кишки, с хроническим запором спастического типа в субкомпенсированной стадии, визуализировалось во всех её отделах

Утолщение стенки толстой кишки, с хроническим запором спастического типа в субкомпенсированной стадии, визуализировалось во всех её отделах.

При декомпенсированной стадии спастического типа ХЗ диаметр слепой кишки, в среднем, составил $7,4 \pm 0,02$ см, в восходящем отделе - $3,9 \pm 0,1$ см, в поперечном отделе - $2,2 \pm 0,08$ см, в нисходящем отделе - $2,5 \pm 0,09$ см, в сигмовидной кишке - $1,9 \pm 0,06$ см и в ректосигмоидальном отделе прямой кишки диаметр достигал $2,2 \pm 0,1$ см. Толщина стенки толстой кишки с декомпенсированной стадией, в среднем, составила $4,9 \pm 0,02$ мм во всех отделах. Эхогенность стенок была повышена, эхоструктура однородная, послойность стенки не сохранялась. Гаустрация была неравномерная во всех отделах ободочной кишки. Высота поперечных складок в слепой кишке - от 1,1 до 3,2 см, в восходящем отделе - 1,9-2,9 см, в поперечном отделе - 0,3-1,0 см, в нисходящем отделе - от 0,3 см до 0,6 см, в сигмовидной кишке - 0,3-0,6 см, в ректосигмоидальном отделе прямой кишки высота поперечных складок у 90% не определялась ввиду полной сглаженности. Длина гаустр была различной в слепой кишке и варьировала в пределах от 1,2 до 3,5 см, в восходящем отделе - от 0,9 до 3,5 см, в поперечном - от 0,9 до 3,6 см, в нисходящем отделе - от 1,5 см до 3,8 см, в сигмовидной кишке - от 0,5 до 3,8 см, в ректосигмоидальном отделе - от 1,5 до 2,4 см. Спазмированные участки выявлялись в основном в сигмовидной кишке. Протяженность спазмированных участков составила 6-13 см (в среднем, $10,5 \pm 0,5$); продолжительность спазма - от 4 секунд до 25 минут и более. Изменение диаметра просвета ободочной кишки от исходного было более чем на 1 см и до полного его закрытия.

Атонический тип ХЗ наблюдали у 36 (38%) больных; из них у 29 (81%) отмечена субкомпенсированная и декомпенсированная стадия заболевания, тогда как стадия компенсации наблюдалась лишь у 7 (19%)

больных. Длина толстой кишки при атоническом типе не отличалась от нормотонического и спастического типов (рис.4,а,б).

При хроническом запоре атонического типа с компенсированной стадией длина толстой кишки не отличалась от длины неизменной толстой кишки с нормотоническим типом. Значительное расширение диаметра просвета наблюдалось в нисходящем отделе ободочной кишки, сигмовидной кишке и ректосигмоидальном отделе прямой кишки по сравнению с диаметром просвета этих же отделов толстой кишки при нормотоническом и спастическом типах. Так средний диаметр просвета нисходящего отдела был равен $3,5 \pm 0,03$ см, сигмовидной кишки - $3,0 \pm 0,03$ см, ректосигмоидального отдела прямой кишки - $3,1 \pm 0,04$ см. Отмечалась неравномерность гаустрации, как по высоте складок, так и по промежуткам между ними (по длине гаустр). Высота складок была неравномерной, разница между самой высокой и самой низкой достигала, в среднем, 1 см. Высота поперечных складок с компенсированной стадией в слепой кишке составила от 1,8 до 2,8 см, в восходящем отделе - от 1,3 до 2,8 см, в поперечном - от 0,5 до 1,4 см, нисходящем отделе - от 0,4 до 0,8 см, а в сигмовидной кишке складки представлялись сглаженными и, в среднем, составляли $0,4 \pm 0,06$ см, в ректосигмоидальном отделе в большинстве случаев отмечалась полная сглаженность поперечных складок. Длина гаустр с компенсированной стадией атонического типа была различной, разница расстояний между складками больше 1 см, в слепой кишке - в пределах от 1,3 до 2,8 см, в восходящем отделе - от 1,3 до 2,5 см, в поперечном - от 1,6 до 3,6 см, в нисходящем отделе - от 0,6 до 2,6 см, в сигмовидной кишке - от 0,5 до 1,6 см в ректосигмоидальном отделе прямой кишки - от 0,5 до 2,8 см.



Рис. 4. УЗИ толстой кишки у больной М. 60 лет. Тотальное расширение просвета толстой кишки во всех отделах. Декомпенсированная стадия хронического запора, атонический тип.
а) сигмовидная кишка - стрелкой отмечена полная сглаженность естественных поперечных складок и утолщение ее стенки; б) прямая кишка - стрелкой отмечено утолщение стенки и потеря ее послойности

У больных хроническим запором атонического типа в субкомпенсированной стадии длина толстой кишки существенно не отличалась от длины неизменной

толстой кишки; отмечалось неравномерное утолщение стенки кишки в одном или нескольких отделах до 4,0 до 4,6 мм. Эхоструктура утолщенной стенки

была однородная, послонность не визуализировалась, экзогенность была повышена. Разница между самой высокой и самой низкой складкой достигала 1 см. Высота поперечных складок в слепой кишке равнялась 0,7-2,8 см, в восходящем отделе - 0,4-1,5 см, в поперечном - 0,3-2,3 см, нисходящем отделе и сигмовидной кишке - 0,3-0,6 см, в ректосигмоидальном отделе в большинстве случаев отмечалась полная сглаженность поперечных складок. Разница расстояний между складками более чем 1 см, в слепой кишке - от 0,8 до 3,6 см, в восходящем отделе - от 0,5 до 3,5 см, в поперечном - от 0,5 до 3,8 см, в нисходящем отделе - от 0,5 до 3,8 см, в сигмовидной кишке - от 0,5 до 3,6 см в ректосигмоидальном отделе - от 0,6 до 3,8 см. В сигмовидной кишке и ректосигмоидальном отделе прямой кишки складки были сглаженными. Диаметр толстой кишки с атоническим типом в субкомпенсированной стадии был заметно расширен во всех отделах. Средний диаметр просвета слепой кишки составил $5,9 \pm 0,02$ см, в восходящем отделе - $4,6 \pm 0,02$ см, в поперечном отделе - $4,0 \pm 0,02$ см, в нисходящем отделе - $3,7 \pm 0,01$ см, в сигмовидной кишке - $3,4 \pm 0,02$ см, в ректосигмоидальном отделе прямой кишки - $3,5 \pm 0,01$ см, в ампулярном отделе прямой кишки - $4,5 \pm 0,01$ см. Тонус кишечной стенки был заметно ослаблен. Изменение диаметра просвета толстой кишки составляло не более 2-3 мм. Перистальтика была вялая. Расстояние перемещения каловых частиц в просвете толстой кишки не превышало 3 см (в среднем, 2,5-2,8 см) по ходу кишки.

Таким образом, при субкомпенсированной стадии атонического типа хронического запора выявлено заметное увеличение диаметра толстой кишки в поперечном, нисходящем отделах ободочной кишки, а также в сигмовидной кишке. Стенка всех отделов толстой кишки утолщена. В ободочной кишке отмечалось снижение высоты поперечных складок и увеличение расстояния между ними. Расстояние перемещения каловых частиц в просвете толстой кишки было уменьшено преимущественно в ее левых отделах.

Для декомпенсированной стадии хронического запора с атоническим типом было характерно неравномерное утолщение стенки толстой кишки во всех ее отделах в среднем до $5,0 \pm 0,04$ мм. Послонность стенки в местах утолщения исчезала. Эхоструктура стенки была однородная, экзогенность повышена. Поперечные складки, видимые в продольном сканировании, отличались по высоте, в среднем, на $1,0 \pm 0,05$ см и более. Высота поперечных складок в слепой кишке составила 0,7-3,0 см, в восходящем отделе - 0,5-1,2 см, в поперечном - 0,2-1,2 см, нисходящем отделе ободочной кишки - 0,2-0,4 см. Поперечные складки были сглажены в сигмовидной кишке, высота складок в среднем не превышала $0,2 \pm 0,03$ см, ректосигмоидальном отделе прямой кишки у всех больных складки так же были сглажены. Дно гаустры

визуализировалось плоским, прямым. Протяженность гаустры (ее длина) во всех отделах была различной. В слепой кишке разница промежутков между поперечными складками колебалась в пределах от 0,5 см до 3,9 см, в восходящем отделе ободочной кишки расстояние между складками составляло от 0,5 до 3,6 см, в поперечном отделе - от 0,5 до 3,9 см, в нисходящем отделе - от 1,8 до 3,8 см и в сигмовидной кишке - от 1,2 до 3,6 см, в ректосигмоидальном поперечные складки не визуализировались. Расстояние между складками превышало $3,0 \pm 0,2$ см во всех отделах толстой кишки. Определялся слабый тонус кишечной стенки, диаметр просвета толстой кишки находился в пределах 1-2 мм. Перистальтика вялая. Расстояние перемещения каловых частиц было уменьшено и составило $2,1 \pm 0,05$ см по ходу кишки за 3 секунды.

Характерным признаком для всех стадий атонического типа являлось ослабление тонуса кишечной стенки. Изменение диаметра ТК при всех стадиях атонического типа не превышало 0,4 см. Ослабление перистальтики было характерно для всех стадий атонического типа; расстояние перемещения каловых частиц, в среднем, не превышало $3,0 \pm 0,04$ см. Для всех стадий атонического типа характерно неравномерное утолщение стенки ТК в пределах от 3,5 до 5 мм, эхоструктура стенки визуализировалась повышенной экзогенности, однородная. Гаустрация была неравномерная, разница высоты складок составляла более 1 см, промежутки между складками - 0,5-3,9 см; в поперечном и нисходящем отделах ободочной кишки, в сигмовидной кишке и ректосигмоидальном отделе прямой кишки визуализировалось сглаженность или полное отсутствие складок. У всех больных с атоническим типом отмечена смешанная коло-проктогенная форма хронического запора.

Выводы

1. У больных хроническим запором трансабдоминальное УЗИ толстой кишки с заполнением ее просвета раствором фурациллина (1:5000) позволяет выявить структурные изменения стенки ободочной кишки, её тонус и характер перистальтики.
2. Сонографически при нормотоническом типе ХЗ тонус кишечной стенки сохранен; транзит в ободочной кишке не изменен, в прямой кишке замедлен.
3. При спастическом типе ХЗ тонус стенки толстой кишки во всех отделах повышен, отмечаются спазмированные сегменты в ободочной кишке, расстояния перемещения каловых частиц от спазмированного участка увеличены.
4. Для атонического типа ХЗ сонографически характерно ослабление тонуса кишечной стенки во всех отделах толстой кишки, уменьшение расстояния перемещения кишечного содержимого, снижение высоты естественных поперечных складок и уплощение дна гаустры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А.С., Водолагин В.Д., Жаков В.П. Хронический запор. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М.: 2002; 261-273.
2. Биссет Р.А.Л., Хан А.Г. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании. Пер. с англ. под ред. д.м.н. проф. Пиманова С.И. Витебск: Белмедкнига; 1997: 272.
3. Вашадзе Ш.В. Психологический аспект психосоматической патологии толстой кишки. Georgian Med News 2009; 6(171):37-40.
4. Головачев В. Диагностика и хирургическое лечение толстокишечных стазов. Автореф. дисс... д-ра. мед. наук. Куйбышев: 1979; 30.
5. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. Рос. журн. гастроэнтерол., гепат., колопроктол. 2007; 17(5): 4-10.
6. Лемешко З.А. Ультразвуковое трансабдоминальное исследование кишечника. В кн.: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике/Под ред. В.В.Митькова. IV том. М.: Видар; 1997: 49-80.
7. Портной Л.М., Легостаева Т.Б., Кириллова Н.Ю. Ультразвуковое исследование в диагностике толстокишечной непроходимости. Вестник рентгенологии 2001; 6: 19-28.
8. Свиридов Н.К., Наполов К., Болотова Е.Н. Возможности трансабдоминальной сонографии желудочно-кишечного тракта. Вестник рентг. и радиолог. 2004; 4: 50-53.
9. Adil E. Bharucha, John H. Pemberton, G. Richard Locke. American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation. World Journal of Gastroenterology 2013; 144(1): 218-238.
10. Anthony J. Lembo, Caroline B. Kurtz, James E. MacDougall, B.J. Lavins, et al. Efficacy of Linaclotide for Patients With Chronic Constipation World Journal of Gastroenterology 2010; 138(3): 886-895.
11. Beradze G, Sherozia M, Shankulashvili G., Influence of an exercise therapy on primary chronic constipation. Georgian Med News 2011; 198:29-32.
12. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. World Journal of Gastroenterology 2010; 16(1): 69-75.
13. Karthik Ravi, Adil E. Bharucha, Michael Camilleri, Deborah Rhoten, et al. Phenotypic Variation of Colonic Motor Functions in Chronic Constipation. World Journal of Gastroenterology 2010; 138(1): 89-97.
14. Limberg B. Hydrocolonic sonography potentials and limitations of ultrasonographic diagnosis of colon diseases. Gastroenterol. 2001;39(12):1007-1015.
15. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectalmotility disorders. Gastroenterol Clin North Am. 2007; 36(3): 687-711.
16. Sonnenberg A., Koch T. Epidemiology of constipation in the United States. Dis Colon and Rectum. 1989; 32(1): 1-8.

SUMMARY

ULTRASONIC DIAGNOSIS OF FUNCTIONAL AND ORGANIC CHANGES OF COLON IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC CONSTIPATION

Isayev H., Manafov S., Aliyeva N.

M.A. Topchubashov Research Centre of Surgery, Baku, Azerbaijan

The aim of the study was to define the informative significance of USI in the diagnosis of functional and organic changes in patients suffering from chronic constipation (CC). 96 patients with CC were evaluated and treated. There were 67 women and 29 men (79) aged 33-55 years. 11 patients were in compensated stage of CC, 32 patients were in subcompensated stage, 53 patients-in decompensated stage of CC. Before investigation under USI control a colon was filled with 2 l of physiologic solution heated up to 37°. Sonographically in normotonic type of CC a colonic wall tonus was reserved, no changes in colonic transition were observed, while there is a delay in rectum. In subcompensated stage of atonic type of CC there was observed a noticeable enlargement of colonic diameter in transverse colon, descending colon and also in sigmoid colon. It is likely, that the wall of all portions of colon was thickened. The reduction of height of transverse folds and the increase of distance between them was traced in colon. In spastic type of CC a colonic wall tonus has been increased in all portions, there are spastic segments in colon, the distance of fecal particles' displacement from spastic region is enlarged. It is obviously that for atonic type of CC sonographically it is typical the attenuation of colonic wall tonus in all portions of colon, the reduction of distance of colonic content displacement and also the reduction of height of natural transverse folds and haustra fundus flattening.

Keywords: chronic constipation, colon, transabdominal ultrasonic investigation.

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЗАПОРОМ

Исаев Г.Б., Манафов С.С., Алиева Н.З.

Научный центр хирургии им. акад. М.А. Топчубашева, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось определение информативности УЗИ в диагностике функциональных и органических изменений толстой кишки у больных

хроническим запором. Обследованы 96 больных, страдающих хроническим запором. Женщин - 67, мужчин - 29. Большинство больных (79) были в возрасте 33-55 лет. У 11 больных отмечалась компенсированная стадия ХЗ, 32 - субкомпенсированная стадия и 53 больных - декомпенсированная. Перед исследованием толстую кишку, под контролем УЗИ, заполняли 2 литрами физиологического раствора, подогретого до 37°. Сонографически при нормотоническом типе ХЗ тонус кишечной стенки сохранен, транзит в ободочной кишке не изменен, в прямой кишке замедлен. При субкомпенсированной стадии атонического типа хронического запора выявлено заметное увеличение диаметра толстой кишки в поперечном и нисходящем отделах ободочной кишки, а также в сигмовидной кишке. Стенка всех отделов толстой кишки утолщена. В ободочной кишке

отмечалось снижение высоты поперечных складок и увеличение расстояния между ними. При спастическом типе ХЗ тонус стенки толстой кишки во всех отделах был повышен, отмечались спазмированные сегменты в ободочной кишке, расстояния перемещения каловых частиц от спазмированного участка были увеличены. Для атонического типа ХЗ сонографически характерно ослабление тонуса кишечной стенки во всех отделах толстой кишки, уменьшение расстояния перемещения кишечного содержимого, снижение высоты естественных поперечных складок и уплощение дна гаустр. Таким образом, у больных с хроническим запором трансабдоминальное УЗИ толстой кишки с заполнением ее просвета физиологическим раствором позволяет выявить структурные изменения стенки ободочной кишки, её тонус и характер перистальтики.

რეზიუმე

მსხვილი ნაწლავის ფუნქციური და ორგანული ცვლილებების ულტრაბგერითი დიაგნოსტიკა ქრონიკული ყაბზობით ავადმყოფებში

გ. ისაევი, ს. მანაგოვი, ნ. ალიევა

აკად. მ. ტოპჩუბაშევის სახ. ქირურგიის სამეცნიერო ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ულტრაბგერითი კვლევის ინფორმატიულობის შეფასება მსხვილი ნაწლავის ფუნქციური და ორგანული ცვლილებების დადგენაში ქრონიკული ყაბზობით (ქრყ) ავადმყოფებში. გამოკვლეული იქნა 96 ავადმყოფი ქრყ-ით, 67 ქალი და 29 მამაკაცი; ავადმყოფების უმეტესობის (79) ასაკი იყო 33-დან 55 წლამდე. 11 ავადმყოფს აღენიშნებოდა ქრყ-ის კომპენსირებული სტადია, 32 - სუბკომპენსირებული და 53 - დეკომპენსირებული. გამოკვლევის დაწყებამდე სწორ ნაწლავს ულტრაბგერითი კონტროლის ქვეშ ავსებდნენ 2 ლ 37°C შემთბარი ფიზიოლოგიური ხსნარით. ქრყ-ის ნორმატონიკური ტიპის დროს სონოგრაფიულად ნაწლავის ტონუსი შენარჩუნებულია. გამტარიანობა კოლინჯში არ არის შეცვლილი, ხოლო სწორ ნაწლავში შენელებულია. ატონიური ტიპის ქრყ-ის სუბკომპენსირებული სტადიის შემთხვევაში გამოვლინდა მსხვილი ნაწლავის დიამეტრის მნიშვნელოვანი

ზრდა, კოლინჯის გასწვრივ და მის დაღმავალ ნაწილში, ასევე სიგმოიდურ ნაწლავშიც. მსხვილი ნაწლავის ყველა ნაწილში კედელი გამსხვილებულია. კოლინჯში აღინიშნა გასწვრივი ნაოჭების სიმაღლის და მათ შორის მანძილის შემცირება. ქრყ-ის სპასტიკური ტიპის შემთხვევაში მსხვილი ნაწლავის ტონუსი მის ყველა ნაწილში მომატებულია, კოლინჯში გამოვლინდა სპაზმირებული სეგმენტები. სონოგრაფიულად მსხვილი ნაწლავის ყველა ნაწილში შესამჩნევია ნაწლავის კედლის ტონუსის შესუსტება, ბუნებრივი გასწვრივი ნაოჭების სიმაღლის შემცირება, გაუსტრების ფსკერის გამკვრივება. ქრყ-ით ავადმყოფების მსხვილი ნაწლავის ტრანსაბდომინალური ულტრაბგერითი გამოკვლევა საშუალებას იძლევა კოლინჯის კედლის სტრუქტურული ცვლილებების გამოვლენის და ნაწლავის ტონუსის და პერისტალტიკის ხასიათის დადგენას.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ФУТБОЛЬНОГО КЛУБА «КАЙРАТ» г. АЛМАТЫ

Каусова Г.К., Карабаева А.И.

*Высшая школа общественного здравоохранения МЗ РК, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова;
Футбольный клуб «Кайрат», Алматы, Казахстан*

Динамическое развитие общественного производства, ускорение научно-технического прогресса, рост производительности труда требует от человека полной мобилизации физических и интеллектуальных сил. Никогда ранее ускорение темпов жизни, урбанизация и технизация жизни, усложнение процесса профессиональной подготовки, сопровождающиеся минимизацией физических нагрузок человека, не приводили к такому росту нервно-психических заболеваний, стрессов, ухудшению его здоровья.

Сегодня негативные тенденции остро коснулись молодых граждан Республики Казахстан (РК). Только 10% выпускников школ признаны практически здоровыми, более 40% - имеют хронические заболевания. У части молодежи произошла деформация жизненных ценностей, ниспровергаются высокие идеалы, а социальные институты, призванные регулировать социальное поведение молодежи, утратили свои позиции.

В настоящее время перед наукой стоит актуальная проблема - поиск путей нормализации жизнедеятельности человека. Для этого необходимо использовать возможности физической рекреации - фактора физического и психического оздоровления, повышения творческого потенциала человека. Известно, что при всех достижениях медицины здоровье человека зависит, прежде всего, от него самого, его образа жизни, активности в сфере физической культуры. Однако, двигательной активности должное внимание уделяет незначительная часть населения Казахстана.

У молодежи сложилось неверное отношение к физической рекреации ввиду недостатков в организационной работе, что неизбежно приводит и к росту негативных явлений, отрицательно отражающихся на физическом состоянии, в частности, здоровье молодых людей. Древнегреческий мыслитель Аристотель (IV век до н.э.) говорил: «Ничто так не истощает и не разрушает человека, как продолжительное физическое бездействие».

Ухудшение состояния здоровья подрастающего поколения в последние десятилетия вызывает особую озабоченность специалистов. Значительно увеличилось число детей и подростков, имеющих малые аномалии развития, признаки структурной неполноценности соединительной ткани, нарушения опорно-двигательного аппарата, несоответствие паспортного возраста биологическому и др. В подобной ситуации общество со-

вершенно обоснованно возлагает большие надежды на повышение двигательной активности подрастающего поколения, в частности занятия спортом, оказывающие благоприятное влияние на формирование костной ткани, сердечно-сосудистую систему, иммунитет [1].

Физическое состояние спортсменов и антропометрические характеристики в большинстве видов спорта являются принципиальными для достижения высокого спортивного результата.

Спортивный отбор в игровых видах спорта, в частности, футболе, предполагает массовый отбор и тестирование с целью определения потенциальных возможностей детей в соответствии со специфическими требованиями спорта, отбор перспективных спортсменов в группы спортивного совершенствования и формирование клубных команд, отбор в состав национальных команд. Организационные мероприятия по спортивному отбору позволяют получить объективную информацию о наиболее перспективной части спортсменов из общего числа обследованных.

Проблема врачебно-педагогического контроля в детском и юношеском футболе приобретает особую значимость. Первым шагом в ее решении (как и при обследовании взрослых спортсменов) является обеспечение максимально информативной в диагностическом плане процедуры медицинского допуска к занятиям спортом, которая должна оценивать не только состояние здоровья ребенка на день обследования, но и прогнозировать его на будущее с учетом выявленных факторов риска, к которым относят: немолодой возраст матери; тяжелое течение у матери беременности и родов; патологическая наследственная предрасположенность; осложнения заболеваний, перенесенных в раннем детстве; возможные побочные действия лекарственных препаратов, используемых при лечении. В связи с этим, оценка состояния здоровья юных футболистов является весьма приоритетной и актуальной.

Целью исследования явилось определение состояния здоровья юных футболистов футбольного клуба (ФК) «Кайрат» г. Алматы.

Материал и методы. Проведено обследование спортсменов 6 детских команд ФК «Кайрат». Исследование проводилось в соревновательном периоде. Общее количество обследуемых составило 161, средний воз-

раст которых составил 12,3 года. При оценке состояния здоровья учитывались данные, полученные при опросе; анкетные данные, антропометрические параметры. Оценивались антропометрические показатели путем визуального осмотра, измерения роста стоя и сидя, поперечных и продольных размеров тела (длина голени, длина бедра, длина рук, ширина плеч, ширина таза, объем грудной клетки). Кроме того, производилось взвешивание пациентов с определением процента жировой прослойки, мышечной массы и содержания воды в организме.

Кроме того, учитывались результаты лабораторного и инструментального обследования. Старшим футболистам было проведено тестирование на комплексной диагностической системе «Омега» с определением уровня психоэмоционального и физического состояния. Оценивались уровень адаптации к физической нагрузке, тренированности, энергетического обеспечения организма и спортивной формы. Кроме того, спортсмены первых 3 команд прошли велоэргометрию, электрокардиографию и компьютерную спирографию, после чего определялся уровень максимального потребления кислорода (МПК), толерантности к физической нагрузке, показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и проходимости дыхательных путей.

Результаты и их обсуждение. У спортсменов младшего возраста отмечалось среднее физическое развитие, мезосоматический тип телосложения с формированием правильной осанки. В то же время у юных спортсменов имеется статистически значимое колебание массы тела, выражающееся в наличии как дефицита массы тела (n=10), так и избыточной массы тела (n=4). С увеличением возраста при разнице 1 год у младших спортсменов не отмечалось увеличения роста и массы тела, которые практически одинаковы в возрасте 7 и 8 лет (рис. 1).

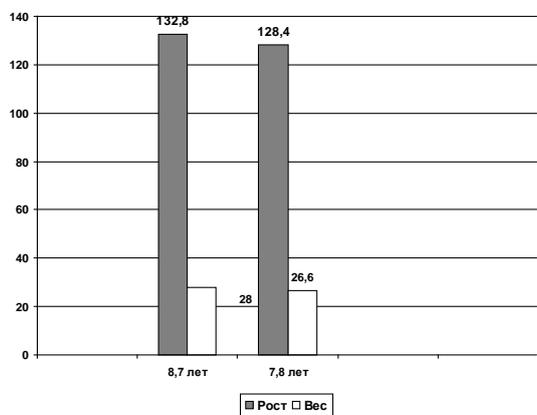


Рис. 1. Антропометрические характеристики футболистов младшего звена

При сравнении юных спортсменов 9 и 10 лет отмечались сниженные показатели роста и веса в среднем у младших футболистов, с тенденцией увеличения дефицита массы тела (рис. 2).

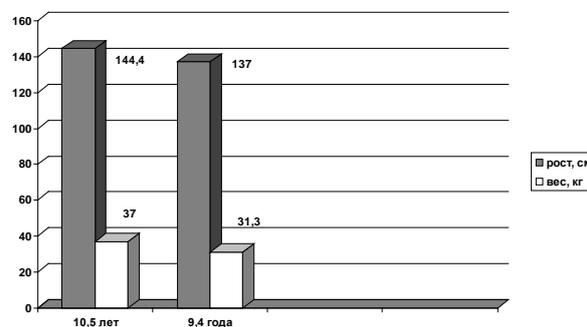


Рис. 2. Антропометрические характеристики футболистов переходного звена

По мере увеличения возраста у большинства спортсменов сохранялось среднее физическое развитие и мезосоматический тип телосложения. В то же время 40% спортсменов имеют макросоматический тип телосложения и меньшее количество футболистов с дефицитом массы тела. Значительное количество юных спортсменов имеют плоскостопие 1 степени, что объясняется профессиональной нагрузкой на свод стопы. У 5 спортсменов отмечается нарушение осанки в виде кифосколиоза, а четверо игроков имели избыток массы тела. Следовательно, при разнице в возрасте на 3 года у старших спортсменов отмечалось ощутимое увеличение роста и веса, в младшей возрастной группе преобладала тенденция укрупнения телосложения. При этом у младших спортсменов отмечалось наличие избыточной массы тела.

При переходе в возрастную категорию 14-15 лет большая часть юных спортсменов имела среднее физическое развитие и мезосоматический тип телосложения. Необходимо отметить наличие нарушенной осанки у 2 спортсменов 16-летнего возраста в виде кифосколиоза, в то же время только у троих игроков этого возраста отмечался дефицит массы тела против девяти спортсменов 15-летнего возраста. Таким образом, у старших спортсменов отмечались более устойчивые антропометрические показатели, чем в младшей возрастной группе [2].

Более половины спортсменов (55,5%) являются практически здоровыми. У 30 (18,6%) спортсменов отмечается наличие железодефицитной анемии. Карисес имеется у 32,6% футболистов; заболевания сердца в виде пролапса митрального клапана и нарушений ритма наблюдаются всего у 8 (5%) спортсменов. Таким образом, у юных спортсменов преобладают карисес и железодефицитная анемия.

Преобладание потребных состояний (дефицит железа при анемии и кальция – при кариесе) свидетельствует о низкой приверженности спортсменов к соблюдению спортивного режима и соответствующего питания во время учебно-тренировочного процесса. Особое внимание отводится недостаточной витаминной и белково-углеводной коррекции во время повышенных нагрузок, что неизменно влечет за собой появление утомления у футболистов.

Для уточнения выраженности степени перетренированности организма проводилось исследование показателей центральной гемодинамики с помощью электрокардиографии (ЭКГ). Данный метод позволил выявить различные нарушения ритма и проводимости сердца [3]. Так, у игроков 1 лиги в большей степени выявлялась синусовая аритмия у 13 (72,2%) спортсменов, нарушения реполяризации - у 11 (61,1%), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – у 5 (27,8%) футболистов. Такие изменения, как миграция водителя ритма, нарушения внутрижелудочковой проводимости и неполная блока-

да правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) отмечались у одинакового количества игроков - в 16,7%. Одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) и гипертрофия правого желудочка (ГПЖ) встречались у меньшего количества футболистов - в 11,1%. Одиночные суправентрикулярные экстрасистолы (СЭ) наблюдались лишь у 1 (5,6%) игрока. Нормальные ЭКГ-показатели имели всего 2 (11,1%) футболиста (рис. 3).

ЭКГ-исследование игроков 2 лиги выявило следующее: в большинстве случаев преобладает синусовая аритмия - у 13 (68,4%), нарушения реполяризации - у 11 (57,9%). ГЛЖ – у такого же количества игроков, как и в 1 лиге – в 26,3%. НБПНПГ отмечалась у 3 (15,8%) футболистов. Такие изменения, как миграция водителя ритма, нарушения внутрижелудочковой проводимости, одиночные СЭ и ГПЖ отмечались у одинакового количества игроков, но в меньшей степени, чем у футболистов 1 лиги (10,5%). Одиночные ЖЭ наблюдались лишь у 1 (5,3%) игрока (рис. 4).

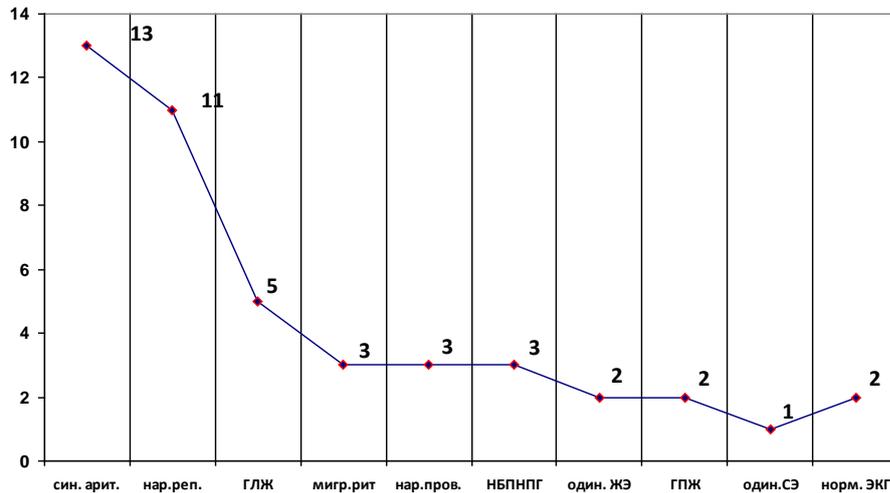


Рис. 3. Изменения ЭКГ игроков 1 лиги

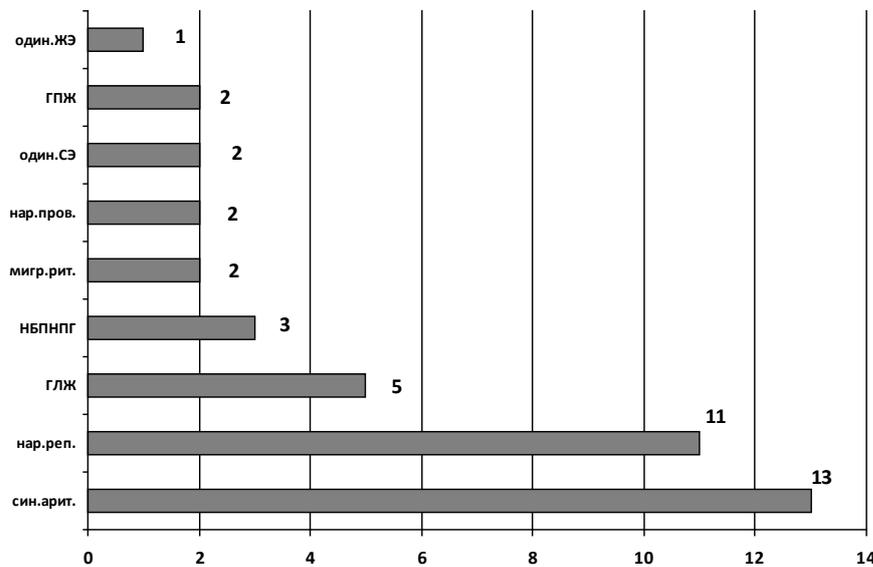


Рис. 4. Изменения ЭКГ игроков 2 лиги

ЭКГ-изменения у футболистов 3 лиги распределились следующим образом: синусовая аритмия наблюдалась практически у всех игроков - 16 (94,1%), нарушения реполяризации – у 10 (58,8%) спортсменов. НБПНПГ отмечалась у 4 (23,5%) юных игроков. ГПЖ (11,8 %) отмечалась в большей степени, чем ГЛЖ (5,9%). Одиночные СЭ (17,6%) встречались чаще, чем одиночные ЖЭ (5,9%). Миграция водителя ритма, БЛНПГ, ГЛЖ наблюдались в меньшей степени (в 5,9%). Лишь 1 юный футболист имел нормальные показатели ЭКГ (рис. 5).

При исследовании деятельности сердечно-сосудистой системы игроков 1 лиги отмечались средние показатели: среднее значение МПК 4,02 л/мин. Средняя физическая работоспособность отмечалась у 9 (50%) спортсменов; высокая – у 4 (22,2%), ниже среднего и низкая – у одинакового количества спортсменов (5,6%). Физическая работоспособность выше среднего у 3 (16,7%) юных футболистов, физическое состояние отличное, более чем у половины игроков 1-й лиги. Среднее АД до нагрузки – 112/73 мм.рт.ст., после нагрузки – 125/59 мм.рт.ст. ЧСС в покое – 72 уд. в мин., после нагрузки - 91,27. У всех игроков I лиги отмечалась адекватная реакция на физическую нагрузку. Половина игроков имеют максимальный уровень адаптации к нагрузке, нормальный – у 6 (33,3%), минимальный отмечался у 1 (5,6%) футболиста. Практически у всех юных футболистов I лиги высокий уровень тренированности - 10 (55,6%), сниженный и низкий – у 4 (22,2%). Нормальный уровень тренированности наблюдался у

3 футболистов, критически сниженный – у 1 (5,6%). Большая часть команды имеет нормальные энергетические ресурсы, только у 3 членов I лиги (16,7%) - низкие. Максимальные энергетические ресурсы отмечались у 1 (5,6%) спортсмена. В целом, в команде отмечается благоприятный психологический климат, т.к. хорошее психоэмоциональное состояние имеют 11 (61,1%) спортсменов, отличное – 3 (16,7%), нормальное – 2 (11,1%). Признаки нервного перенапряжения и накопленной усталости отмечались у 2 (11,1%) игроков. Физическая форма оценивалась в 5 баллов у 10 (55,6%) игроков, в 4 балла - у 5 (27,8%) спортсменов I лиги, 3 балла – 2 (11,1%) спортсмена, 2 балла – 1 спортсмен. Большая часть игроков I лиги имели отличное физическое состояние - 10 (55,6%) футболистов, хорошее – 5 (27,8%) игроков, удовлетворительное – 2 (11,1%), неудовлетворительное – 1 (5,6%).

У футболистов данной команды при анализе основных показателей респираторной системы в 55,6% выявлена нормальная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ЖЕЛ выше нормы – у 2 (11,1%) футболистов. Нормальная проходимость дыхательных путей – у 7 (38,9%) игроков. Имеется некоторые отклонения спирограммы в виде легкого нарушения проходимости дыхательных путей – у 2 (11,1%) спортсменов, умеренного нарушения проходимости дыхательных путей – у 3 (16,7%) спортсменов, снижения ЖЕЛ - у 6 (33,3%). Рестриктивные нарушения (27,8%) встречались чаще, чем стеноз внегрудных отделов дыхательных путей (16,7%) (рис. 6).

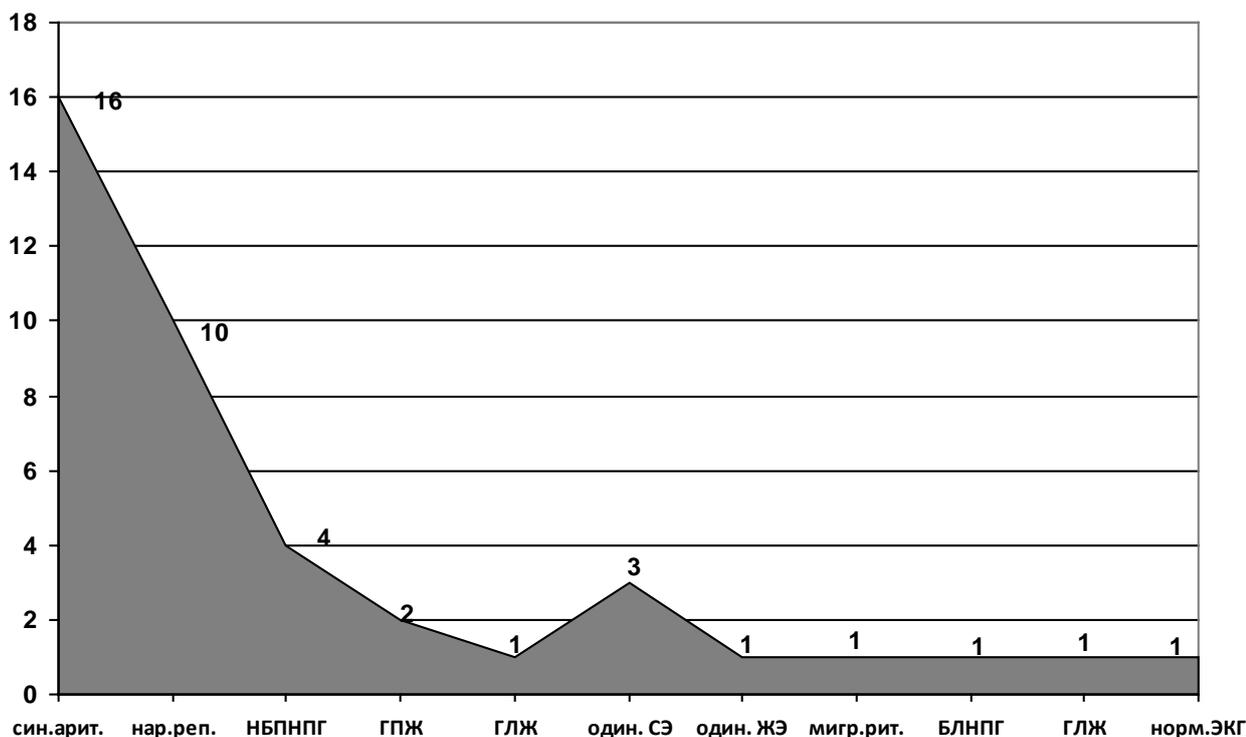


Рис. 5. Изменения ЭКГ игроков III лиги

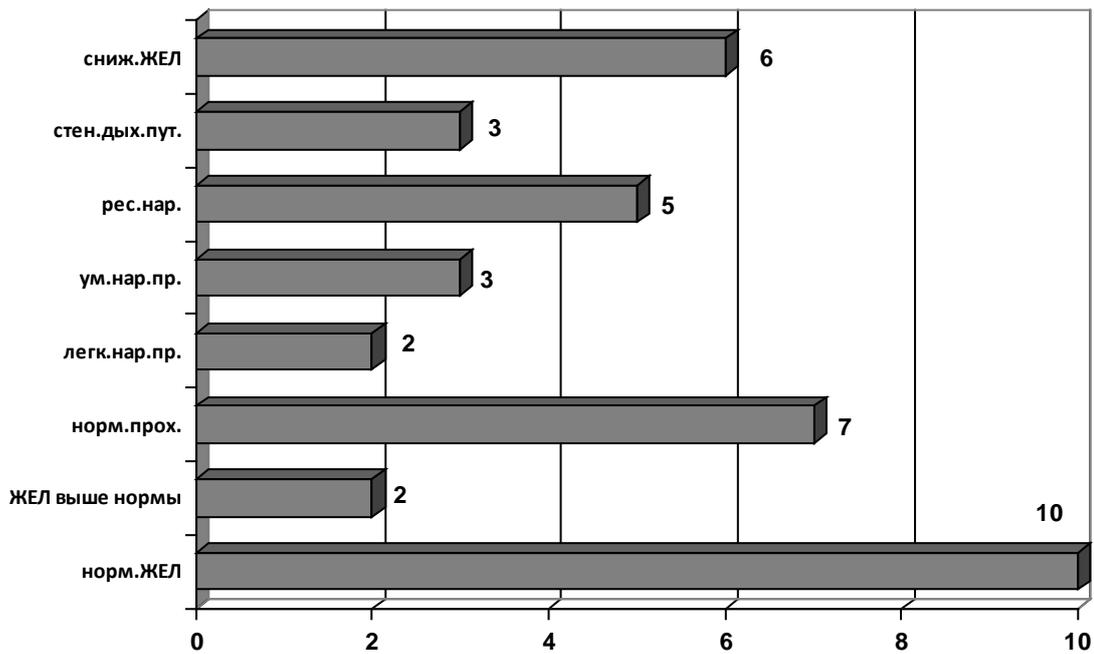


Рис. 6. Изменения спирограммы игроков 1 лиги

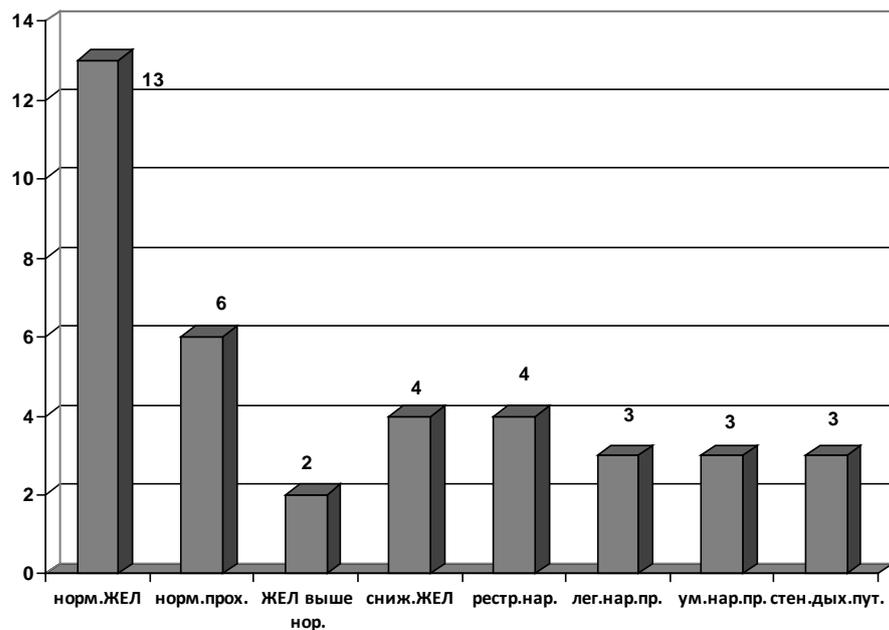


Рис. 7. Изменения спирограммы игроков 2 лиги

Анализ показателей сердечной деятельности у спортсменов II лиги выявил следующее: среднее значение МПК - 4,4 л/мин. Высокая физическая работоспособность отмечалась у 18 (94,7%) спортсменов; средняя - у 1 (5,6%). Физическое состояние отличное, более чем у половины игроков I лиги - 12 (63,2%) игроков. Среднее АД до нагрузки - 110/70 мм.рт.ст., после нагрузки - 130/60 мм.рт.ст. ЧСС в покое - 69 уд. в мин., после нагрузки - 86. У всех игроков II лиги отмечалась адекватная реакция на физическую нагрузку. Половина игроков II лиги имели максимальный уровень адаптации к нагрузке - 9 (47,4%) игроков, сниженную адаптацию к нагрузке - 6 (31,6%) игроков, нормальный уровень - у 3 (15,8%), минимальный отмечался у 1 (5,3%) футболиста. Практически у всех юных футболистов II лиги высокий уровень тренированности - 14 (73,7%), низкий - у 2 (10,5%). Нормальный уровень тренированности наблюдался у 1 футболиста, максимальный - у 2 (10,5%). Большая часть команды имеет сниженные энергетические ресурсы - 12 (63,2%) футболистов, у 2 (10,5%) членов II лиги - низкие. Истощение энергетических ресурсов отмечалось у 1 (5,3%) спортсмена.

Анализ показателей сердечной деятельности у спортсменов II лиги выявил следующее: среднее значение МПК - 4,4 л/мин. Высокая физическая работоспособность отмечалась у 18 (94,7%) спортсменов; средняя - у 1 (5,6%). Физическое состояние отличное, более чем у половины игроков I лиги - 12 (63,2%) игроков. Среднее АД до нагрузки - 110/70 мм.рт.ст., после нагрузки - 130/60 мм.рт.ст. ЧСС в покое - 69 уд. в мин., после нагрузки - 86. У всех игроков II лиги отмечалась адекватная реакция на физическую нагрузку. Половина игроков II лиги имели максимальный уровень адаптации к нагрузке - 9 (47,4%) игроков, сниженную адаптацию к нагрузке - 6 (31,6%) игроков, нормальный уровень - у 3 (15,8%), минимальный отмечался у 1 (5,3%) футболиста. Практически у всех юных футболистов II лиги высокий уровень тренированности - 14 (73,7%), низкий - у 2 (10,5%). Нормальный уровень тренированности наблюдался у 1 футболиста, максимальный - у 2 (10,5%). Большая часть команды имеет сниженные энергетические ресурсы - 12 (63,2%) футболистов, у 2 (10,5%) членов II лиги - низкие. Истощение энергетических ресурсов отмечалось у 1 (5,3%) спортсмена.

Только у 4 юных футболистов выявлены нормальные энергетические ресурсы. В команде отмечается нормальная психологическая обстановка, т.к. нормальный уровень психоэмоционального состояния имеют 17 (89,5%) спортсменов, хороший – 1 (5,3%). Признаки нервного стресса отмечались только у 1 (5,3%) игрока. Физическая форма оценивалась в 5 баллов у 5 (26,3%) игроков, 4 балла имели 10 (52,6%) спортсменов II лиги, 3 балла – 4 (21,0%), оценка в 2 балла не зафиксирована ни в одном случае. Большая часть игроков II лиги имела хорошее физическое состояние – 9 (47,4%), отличное – 2 (10,5%) игрока, удовлетворительное – 7 (36,8%), неудовлетворительное – 1 (5,3%).

Респираторные показатели распределились следующим образом: большая часть игроков II лиги имели нормальные показатели ЖЕЛ – 13 (68,4%) футболистов и нормальную проходимость дыхательных путей – 6 (31,6%) игроков. ЖЕЛ выше нормы отмечалась у 2 (10,5%) футболистов.

Снижение ЖЕЛ и рестриктивные нарушения отмечались у одинакового количества игроков II лиги (у 4 – 21%). Легкое и умеренное нарушение проходимости дыхательных путей, стеноз внегрудных отделов дыхательных путей наблюдались у 3 (15,8%) (рис. 7).

Исследование показателей сердечно-сосудистой системы у футболистов III лиги показало, что среднее значение МПК равно 4,0 л/мин. Средняя физическая работоспособность отмечалась у 5 спортсменов, что составило 29,4%; высокая – у 10 (58,8%), ниже среднего у 2 – 11,7%. Среднее АД до нагрузки – 110/70 мм.рт.ст., после нагрузки – 120/60 мм.рт.ст. ЧСС в покое – 73 уд. в мин., после нагрузки – 92. У всех игроков III лиги отмечалась адекватная реакция на физическую нагрузку. Большая половина (9) игроков имеет нормальный уровень адаптации к нагрузке, что составило 52,9%, максимальный – у 4 (23,5%), минимальный отмечался у 4 (23,5%) футболистов. Практически у всех юных футболистов III лиги нормальный уровень тренированности – у 8 (47%), высокий уровень – у 7 (41,2%), низкий – у 1 (5,9%). Максимальный уровень тренированности наблюдался у 1 (5,9%) футболиста. Половина команды имела нормальные энергетические ресурсы – у 8 (47,0%) игроков, у 5 (29,4%) членов III лиги – низкие. Максимальные энергетические ресурсы отмечались у 2 (11,8%) игроков, высокие – у 2 (11,8%) футболистов. В целом, III лига является дружной командой, т.к. хорошее психоэмоциональное состояние имеют 9 (52,9%) спортсменов, отличное – 2 (11,8%), нормальное – 5 (29,4%). Признаки нервного перенапряжения и накопленной усталости отмечались у 1 (5,9%) игрока. Физическая форма оценивалась в 5 баллов у 5 (29,4%) игроков, в 4 балла – 8 (47%) спортсменов,

3 балла – 2 (11,8%) спортсменов, 2 балла – 2 спортсмена. Половина игроков III лиги имела хорошее физическое состояние – 7 (41,2%) футболистов, отличное – 5 (29,4%) игроков, удовлетворительное – 4 (23,5%), неудовлетворительное – 1 (5,9%).

Спирографические показатели футболистов III лиги были несколько хуже по сравнению с игроками I и II лиги. Так, снижение ЖЕЛ отмечалось у 11 (64,7%) игроков, тогда как нормальная ЖЕЛ – у 5 (29,4%) футболистов. ЖЕЛ выше нормы наблюдалась у 1 (5,9%) игрока. Нормальная проходимость дыхательных путей отмечалась у 5 (29,4%) игроков. Легкое и умеренное нарушение проходимости дыхательных путей (23,5%) зафиксированы в меньшей степени, чем стеноз внегрудных отделов дыхательных путей (35,3%) (рис. 8).

У 23 (42,6%) юных спортсменов I-III лиг отмечалось снижение энергетического состояния организма; у 12 (22,2%) футболистов снижена адаптация к физическим нагрузкам. Несмотря на это, у 31 (57,4%) футболиста регистрировался высокий уровень тренированности. В сравнительном аспекте лучшие показатели отмечались у спортсменов I лиги, наихудшие – у футболистов II лиги.

Из оценки респираторных показателей спортсменов I-III лиг выявлено: самые низкие показатели ЖЕЛ и проходимости дыхательных путей имели игроки младшего возраста, что вероятно связано с недостаточным развитием органов дыхания у юных футболистов [4]. Данным фактом можно объяснить большую выраженность синусовой аритмии у спортсменов 3 старших команд, патогенетически связанной с актом дыхания.

Учитывая вышеизложенное, большая часть спортсменов всех трех лиг имели хорошее и отличное физическое состояние организма (рис. 9), (спортивная форма – 4 балла, нормальное психоэмоциональное состояние и спирографические показатели в пределах нормы).

Выводы:

У спортсменов младшей возрастной группы отмечались колебания массы тела с тенденцией к снижению, что свидетельствует о том, что аэробная нагрузка во время соревнований не соответствует уровню метаболизма в детском возрасте. Эта же тенденция сохранялась и у спортсменов старшего возраста, что объясняется большей аэробной соревновательной нагрузкой по сравнению с младшими спортсменами. Учитывая вышеизложенное, при планировании учебно-тренировочного процесса необходимо принимать во внимание особенности детского организма, возраст и индивидуальные антропометрические данные в соответствии с игровым амплуа [5].

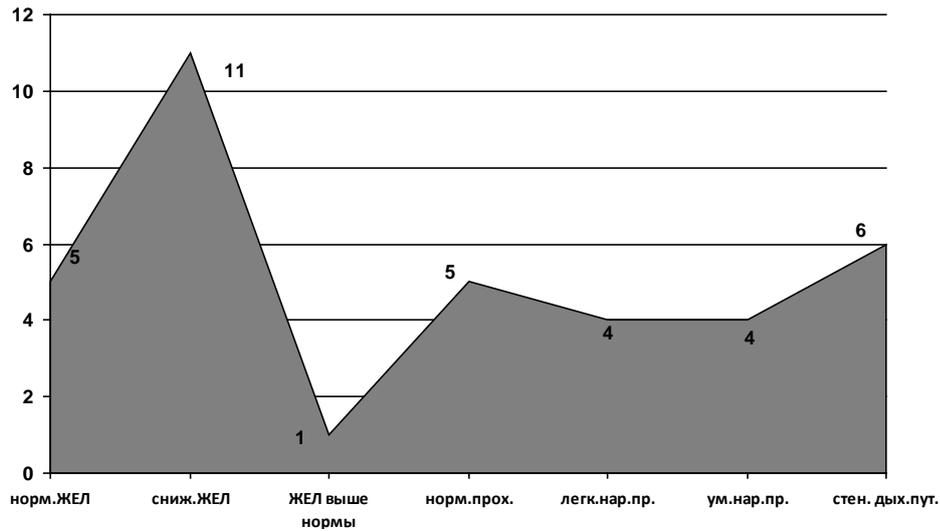


Рис. 8. Изменения спирограммы игроков 3 лиги

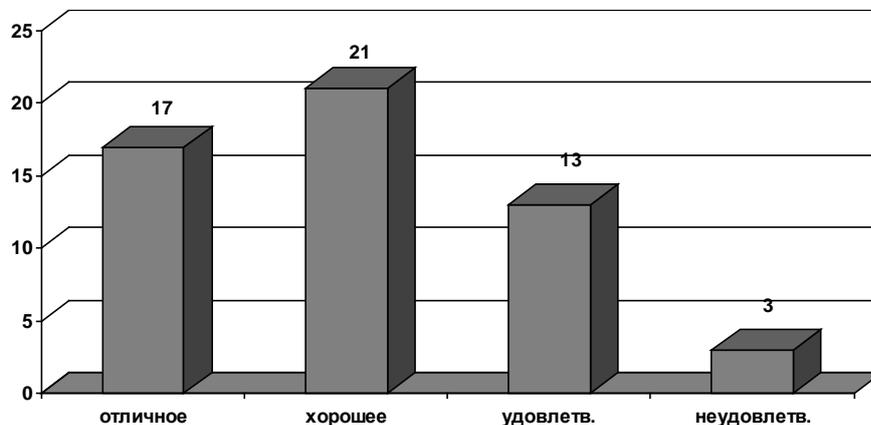


Рис. 9. Физическое состояние организма спортсменов

По мере увеличения возраста происходит увеличение соревновательной нагрузки и связанное с этим дальнейшее снижение массы тела, однако, с преобладанием у старших спортсменов макросоматического типа телосложения. Это возможно объяснить увеличением биологического возраста футболистов. Кроме того, нельзя недооценивать большую приверженность старших спортсменов 14-16 лет к соблюдению правильного спортивного питания, что способствует поддержанию должного веса и, тем самым, улучшению спортивных результатов.

Одновременно с улучшением антропометрического профиля, по мере взросления у футболистов происходит формирование высокого уровня тренированности, что наступает, несмотря на снижение энергетических ресурсов и адаптации организма к физическим нагрузкам, свидетельствующее о наличии правильно построенной системы физического воспитания и больших потенциальных воз-

можностей старших игроков в соревновательном периоде. Однако, необходимо учитывать тот факт, что соревновательная нагрузка осуществляется на пике возможностей юных спортсменов, в связи с чем футболисты нуждаются в дополнительной нутритивной поддержке организма с использованием препаратов энерготонического характера [6].

Меньшие отклонения от стандартного антропометрического профиля у старших спортсменов объясняются тем, что они прошли этап полового созревания и их организм функционирует на более высшем физиологическом уровне. Кроме того, нельзя недооценивать большую приверженность старших спортсменов к соблюдению спортивного режима, что повышает спортивную результативность в команде.

По мере взросления у футболистов улучшаются показатели деятельности кардиореспираторной системы. Наихудшие гемодинамические показатели отмечаются

у игроков II лиги, а респираторные – у футболистов III лиги, что возможно объяснить большей соревновательной нагрузкой игроков II лиги, у которых отмечалось несоответствие между спортивными требованиями и уровнем развития сердечно-сосудистой системы. А также тем фактом, что данные игроки являются промежуточным звеном при становлении кардиореспираторной функции у молодых футболистов.

Сниженные показатели деятельности органов дыхания у игроков III лиги с возрастом улучшаются, в дальнейшем оказывая влияние на гемодинамические показатели. По мере достижения возраста, достаточного для игры в I лиге, функционирование кардиореспираторной системы происходит на более высоком физиологическом уровне.

Следовательно, при составлении лечебно-профилактических мероприятий для футболистов, особенно в восстановительном периоде, особое внимание должно уделяться назначению препаратов железа, поливитаминов с большим содержанием микроэлементов (в первую очередь кальция) и санации полости рта. При этом, при дозировке препаратов необходимо учитывать неодинаковую степень нагрузки у футболистов различных амплуа и наличие данных потребных состояний [7].

В заключение следует подчеркнуть необходимость обязательной нутритивной поддержки деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем юных футболистов как самых важных систем, обеспечивающих значительный вклад в достижение спортивных побед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елифанов В.А. Лечебная физическая культура. М.: Гэотар; 2012: 568.
2. Ширяев Н.В., Ширяев В.В., Баженов Я.Е., Лузин А.В. Антропометрические характеристики футболистов современных профессиональных команд. Материалы IV международной научно-практической конференции. Прага: Publish House «Education and Science» 2008; 72-76.
3. Ландырь А.П. Мониторинг сердечной деятельности в управлении тренировочным процессом в физической культуре и спорте. М.: 2011; 176.
4. Маргазин В.А. Гигиена физической культуры и спорта: учебник. - М.: 2010; 200.
5. Соколова Н.Г. Практическое руководство по детской лечебной физкультуре. - М.: 2010; 445.
6. Стернин Ю.И. Адаптация и реабилитация в спорте высших достижений. М.: 2008; 125.
7. Пономарева В.В. Физическая культура и здоровье: Учебник. М.: 2008; 320.

SUMMARY

ALMATY CLUB «KAIRAT» YOUNG FOOTBALL PLAYERS' HEALTH

Kausova G., Karabayeva A.

The Higher School of public health Ministry of Health of Republic Kazakhstan; The KAZNMU of D. Asfendijarov, FC "Kairat", Almaty, Kazakhstan

The aim of the investigation was to study young football players' health. The study was conducted on 161 football players (mean age 12.3) of six children football teams of Almaty club «KAIRAT» during the competition period. It was found that 55,5% of the football players are practically healthy; 18,6% of football players have iron deficiency anemia. 32,6% of football players have caries; 5% of football players have problems of cardiopulmonary system.

Investigation reveal, that in a junior sportsman was body weigh surging with downtrend during contest, testify to portability of aerobic load and in childhood unconformable of metabolism' level. This tendency was retain also in the oldest sportsman, this testify to most emulative aerobic load in comparison with junior sportsman. According as the age increases it is emulative load's extension and free occurrence of body weigh subsequent reduction but in the oldest sportsman with prevalence macrosomia. Concurrently with improvement of the anthropometric profile as far as increase of age in soccer players it is forming of a high training level. In spite of lowering of energy resources and the physical load organism's adaptation there are these phenomena. According as the age increases in a soccer player's performance of cardiac and respiratory system are improved.

Keywords: a young football players, health profile.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ФУТБОЛЬНОГО КЛУБА «КАЙРАТ» г. АЛМАТЫ

Каусова Г.К., Карабаева А.И.

Высшая школа общественного здравоохранения МЗ РК, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова; Футбольный клуб «Кайрат», Алматы, Казахстан

Особую озабоченность специалистов вызывает ухудшение состояния здоровья подрастающего поколения. Значительно увеличилось число детей и подростков, имеющих аномалии развития, признаки структурной неполноценности соединительной ткани, нарушения

опорно-двигательного аппарата, несоответствие паспортного возраста биологическому и др. В подобной ситуации общество совершенно обоснованно возлагает большие надежды на повышение двигательной активности подрастающего поколения, в частности на занятия спортом, оказывающих благоприятное влияние на формирование костной ткани, сердечно-сосудистую систему, иммунитет. Исследование выявило, что у спортсменов младшей возрастной группы отмечаются колебания массы тела с тенденцией к снижению, свидетельствующие о переносимости аэробной нагрузки во время соревнований и не соответствующие уровню метаболизма в детском возрасте. Эта же тенденция сохраняется и у спортсменов старшего возраста, что

объясняется большей аэробной соревновательной нагрузкой по сравнению с младшими спортсменами. По мере увеличения возраста происходит увеличение соревновательной нагрузки и связанное с этим дальнейшее снижение массы тела, с преобладанием у старших спортсменов макросоматического типа телосложения. Одновременно с улучшением антропометрического профиля по мере взросления у футболистов происходит формирование высокого уровня тренированности. Данные явления наступают, несмотря на снижение энергетических ресурсов и адаптации организма к физическим нагрузкам. По мере взросления у футболистов улучшаются показатели деятельности кардиореспираторной системы.

რეზიუმე

ალმატის საფეხბურთო კლუბის “კაირატ”-ის ასაღვარდა სპორტსმენთა ჯანმრთელობის მდგომარეობა

გ. კაუსოვა, ა. კარაბაევა

ს.დ ასფენდიაროვის საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის უმაღლესი სკოლა; საფეხბურთო კლუბი “კაირატი”, ალმატი, კაზახისტანი

უკანასკნელ ათწლეულში საყოველთაო შემფოთებას იწვევს განვითარების ანომალიების და შემაერთებელი ქსოვილის არასრულყოფილი მახვენებლების მატება ბავშვებსა და მოზარდებში. აღნიშნულ ვითარებაში საზოგადოება განსაკუთრებულ იმედებს ამყარებს მოზარდი თაობის მოძრაობითი აქტივობის გაძლიერებაზე, რაც, უპირატესად, სპორტის სფეროს განეკუთვნება. ჩატარებული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საფეხბურთო კლუბის “კაირატ”-ის მოზარდ სპორტსმენთა ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესწავლა. ჩატარებული კვლევის შედეგებმა წახადკყო, რომ უმცირესი ასაკის სპორტსმენების სხეულის წონის მახვენებლების მერყეობა მის შემცირების ტენდენციით გამოწვეულია შეჯიბრების პერიოდში აერობული დატვირთვისა და მეტაბოლური ცვლის შეუთავსებლობით. იგივე ტენდენცია აღინიშნება უფროსი ასაკის სპორტსმენებში. ავტორები აკეთებენ დასკვნას, რომ სასწავლო-სავარჯიშო პროცესის დაგეგმვის დროს აუცილებელია ბავშვთა ორგანიზმის

თავისებურების, ასაკის და ინდივიდუალური ანტროპომეტრული მონაცემების გათვალისწინება. ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება შეჯიბრებითი დატვირთვა და, ამასთან დაკავშირებით, მიმდინარეობს წონის კლება. სპორტსმენების ასაკის ზრდასთან დაკავშირებული ანტროპომეტრული პროფილის გაუმჯობესება იწვევს გაწვრთნილობის მაღალი დონის ჩამოყალიბებას. ფეხბურთელი სპორტსმენების ასაკობრივ ზრდასთან დაკავშირებულია მათი კარდიორესპირატორული სისტემის ფუნქციების გაუმჯობესება.

ავტორებს მიაჩნიათ, რომ, შეჯიბრებითი დატვირთვის მატებასთან დაკავშირებით, აუცილებელია გათვალისწინებულ იქნას ფეხბურთელთა ორგანიზმის ნუტრიციული უზრუნველყოფა. აქედან გამომდინარე, მათი სამკურნალო-პროფილაქტიკური ღონისძიებების დაგეგმვისას განსაკუთრებული ყურადღება უნდა დაეთმოს რკინის პრეპარატების, პოლივიტამინების და მიკროელემენტების შეტანას კვების რაციონში.

THE ROLE OF PARVOVIRUS IN THE ETIOLOGY OF SOMATIC PATHOLOGY

¹Topuria T., ¹Barnabishvili N., ²Chubinishvili O., ¹Topuria M., ¹Guledani N., ¹Maisuradze E.

¹Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology;
²Medical Firm "EUROLAB" Ltd, Tbilisi, Georgia

Human parvovirus B19 was discovered in 1975. It belongs to DNA changing viruses. It is characterized by tropism against haemopoietic system and is toxic for erythroid line [10,11].

From recent studies it is clear that chronic parvovirus infection often causes hepatitis and liver can also be a reservoir of virus. The infection may also cause aplastic anemia but the most widespread is infectious erythema i.e. the fifth disease. Besides, it may infect fetus in the uterus. Once infected, the fetus may develop aplastic anemia and non-immune dropsy [4]. Frequency of dropsy is approximately 26%. Fetus mortality though stands at 10-16%. In classic cases diseased humans develop lace eruption on hands and legs, on the face the eruption is mainly located on cheeks and the symptom is called "the slap in the face". Infection may also be accompanied by other symptoms such as systemic lupus type eruption, arthritis, edema, oral cavity and genital ulcer, uveitis, muscle and joint ache and asthenia, fever, purpura and hematomas in legs [7].

Classical clinical manifestation of the disease occurs in the age of childhood, while in adults it proceeds without symptoms. Yet, arthritis and adenopathy may nevertheless develop. The virus is characterized by a rather high of contagiousness. Family members get infected in 60-80% of cases, while teachers and social officers - in 20-25%. In non-epidemic seasons, seroconversion of medical workers and teachers is observed in just 0.42% and 2.9% respectively. In contrast, in epidemic seasons this index comes up to 20-40%.

Pregnant women, who have no antibodies against virus, are counter-indicated against any contact with patients suffering from hemolytic anemia, fever and aplastic crisis, and of course with patients with infectious erythematic [7,8]. Parvovirus B19 is resistant enough against treatment methods of donor blood (treatment with detergents and heating) because of it the blood and its products might potentially consist the DNA of B19. It is known that the index of B19 V circulation in diseased humans with hemophilia is greater than generally clinical manifestations in total population. Parvovirus infection is manifested after transplantation of liver [8], kidney, heart and marrow [1,6]. B 19 may cause acute or chronic aplastic anemia in recipients and may facilitate removal of transplants. There are cases described in literature when the virus caused myocarditis and rejection of the transplanted heart.

Parvoviral infection is characterized by acuteness of the process but in some cases it may instead become chronic. Chronization may cause a variety of brain damages and even trigger autoimmune reactions. Currently, it is known that it can cause autoimmune damages of thyroid gland, vasculitis. It is seen as the main culprit responsible for the development of bipolar disorders, autism and schizophrenia [2].

In 2010, researchers of the University of Ohio detected chronic parvoviral infection in patients with interstitial lung diseases and lungs fibrosis. This infection was certified first by serological method, then by detection of parvovirus B19 DNA in lung tissue of diseased humans [5,6].

For many years scientists at the psychiatric department of Florida University Medical School have been studying the role of different viruses in the development of bipolar disorder, schizophrenia and autism. Jacqueline Hobbs, a professor of Florida University thinks that parvovirus B19 with its of tropism towards brain tissue should be considered as one of the most important agents in the development of above mentioned diseases [2].

The virus is common around the world. 15-30% of children and 30-60% of adults exhibit antibodies against it. Diagnosis is made based on a clinical picture and results of serological tests (IgG and IgM), culture method and PCR. Currently, it is known that it can cause autoimmune damages of thyroid gland [9], vasculitis. It is also "blamed" as a responsible for the development of bipolar disorders, autism and schizophrenia [2]. For many years scientists at the psychiatric department of Florida University Medical School have been studying the role of different viruses in the development of bipolar disorder, schizophrenia and autism. Jacqueline Hobbs, a professor of Florida University thinks that parvovirus B19 with its ability of tropism towards brain tissue should be considered as one of the most important agents in the development of above mentioned diseases [2,8]. The virus is spread around the world. 15-30% of children and 30-60% of adults have antibodies against it. Diagnosis is made based on a clinical picture and results of serological tests (Ig G and Ig M), culture method and using PCR.

The scope of work of the present research was to study intensity of parvovirus circulation in Georgian population and identify its etiological role during somatic pathologies. At the same time the most important was an examination of persons diseased with autism and disorder of nervous system.

Material and methods. Blood of 110 patients was examined. Among them 35 were children (up to 15 years old) and 75 were adults, mainly with different somatic pathologies such as mineral metabolism disorder, allergic reactions, cystic fibrosis, cerebral palsy, autism. Almost all the children came from the so called frequently ill category and suffered from disbacteriosis. Among adults, 16 were parents of diseased children, while the rest came with hepatitis, mineral metabolism disorder of different type and psoriasis. Blood serum of 30 adults was taken as an adult control group. Their age varied from 18 to 25 years. 10 children aged 2-15 constituted a children control group. Preventive examination was made and there were practically, absolutely healthy persons. A total of 150 persons were involved in the research. The examination was performed according to serological method, by detecting IgG and IgM. Test-systems of Vircell S.L (Spain) were used. The results were

registered with the analyzer of Rayto.

Statistical processing was performed using the Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., USA) and Statistic 8.0 (Stat Soft Inc., USA) The significance of differences compared values determined using the Student t- measure. Differences were considered reliable at $p < 0,05$.

Results and their discussion. As the table indicates, frequency of parvovirus antibodies detection in diseased children and adults is much higher than in healthy individuals. Consequently, positive results for the presence of M and G immunoglobulin in children equals to 54% and 85% respectively. In adults these indicator stand at 24% and 60% respectively. At the same time in 25% and 70% of parents of positive children were found to be positive for M immunoglobulin and G immunoglobulin respectively.

Table 1. Results of serological examination on parvovirus infection

#	Contingent under examination	No. of examined persons	Positive		Positive %		Negative
			IgM	IgG	IgM	IgG	
1	Children	35	19	30	54	85	5
2	Adults	75	18	45	24	60	12
3	Group under control (adults)	30	-	6	-	20	24
4	Group under control (children)	10	-	1	-	10	9
Total		150	37	82			50

Table 2. Distribution of positive results in case of various pathologies

Pathology	Age categories	Quantity	IgM	IgG
Autism	Children	10	7	8
Often ill	Children	10	5	9
Cerebral palsy	Children	3	2	5
Epilepsy	Children	2	2	2
Cystic Fibrosis	Children	6	1	1
Allergic pathology	Children	4	1	5
Summary		35	18	30
Allergic pathology	Adults	10	3	6
Bipolar disorder	Adults	10	3	6
Disease of digestive organs	Adults	10	1	4
Hepatitis (of unidentified etiology)	Adults	7	2	3
Autoimmune hepatitis	Adults	3	1	2
Diseases of respiratory system	Adults	8	3	6
Mineral metabolism disorder	Adults	10	3	6
Parents	Adults	17	4	12
Summary		75	18	45
Total		110	36	75
			P<0.05	P<0.05

According to the data given in Table 2, in almost all cases parvovirus infection was present in diseased children. At the same time, their parents did not display a manifested form

of the disease. Similarly, no adult with M immunoglobulin had clinical manifestations characteristic of the so called the fifth disease.

Table 3. Indicators of positive results in parents of diseased children

Parents of positive children	No. of examined persons	IgM	IgG
Autism	7	2	7
Cerebral palsy	8	-	3
Epilepsy	9	2	1
Often diseased	12	-	1

The Table 3 presents data about parvovirus antibody manifestations in parents of diseased children. Frequency of the viral infection in parents of autistic children is high (2 out of 7 tested positive for M immunoglobulin). If we also recall that generally presence of immunoglobulins is an indicator of ongoing viral replication, the above mentioned patients in all cases need specific assistance.

Table 4. IgM, IgG immunoglobuline indices against parvovirus in various pathologies of nervous system

	Pathology	Ig M	Ig G
1	Autism	10,6	38,2
2	Autism	7,2	6,1
3	Autism	13,8	12,2
4	Autism	61,1	17,7
5	Autism	18,1	17,1
6	Autism	15,2	63,2
7	Autism	10,5	97,7
8	Autism	8,1	88,2
9	Autism	11,3	7,1
10	Autism	15	30,1
11	Microcephaly	4,1	42,9
12	Cerebral palsy	18,7	40,2
13	Cerebral palsy	8,0	19,8
14	Cerebral palsy	12,9	35,7
15	Bipolar disorder	13,8	54,4
16	Bipolar disorder	14,3	127
17	Bipolar disorder	5,2	45,1
18	Bipolar disorder	3,1	25
19	Bipolar disorder	2,0	23,7
20	Bipolar disorder	20,5	15,2
21	Epilepsy	20	18
22	Epilepsy	18	22
	Average index	16	19
		p<0.05	p<0.05

(Borderline Parvovirus IgM and IgG are 9-11 index)

As it is shown from the table, the number of positive results is significantly increased in cases of above listed pathologies. Almost in every case, the marker of acute infection was detected and IgG indicator was increased in every

above mentioned pathologies. Considering the data of some scientists/researchers – parvovirus is characterized by long-term persistence and its verification is specific existence of IgG [3,12]. In cases of nervous system pathology, received results are in conformity with the data of Florida University scientists. The received results demonstrate clearly that the parvovirus is not a simple virus at all and there is a real necessity to study its role more particularly, considering non-convenient ecological conditions.

Thus our investigation made it clear that parvoviral infection is in active circulation in Georgia. During research manifested parvoviral infection, i.e. 5th disease has not been studied. In such case the number of positive results probably would have been much greater. This is the first research in Georgia which was performed in order to find relation between parvoviral infection and somatic pathologies. Subject of future investigations will be progress of viral replication and seroconversion process in the patients, as well as the viral role in the development of certain autoimmune diseases.

REFERENCES

1. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human Parvovirus B19–Associated Myocarditis. *N Engl J Med.* 2010; 362:1248-1249.
2. Hobbs JA. Parvovirus B19 interactions: infection, autoimmunity, or both. *J Clin Virol.* 2007; 38(4):364-5.
3. Hung CC, Sheng WH, Lee KL, Yang SJ, Chen MY. Genetic drift of parvovirus B19 is found in AIDS patients with persistent B19 infection. *J Med Virol.* 2006; 78:1374–84.
4. Isa A, Kasprovicz V, Norbeck O, Loughry A, Jeffery K, Broliden K. Prolonged activation of virus-specific CD8+T cells after acute B19 infection. *PLoS Med.* 2005; 2:343.
5. Longhi E, Bestetti G, Acquaviva V, Foschi A, Piolini R, Meroni L. Human parvovirus 4 in the bone marrow of Italian patients with AIDS. *AIDS* 2007; 21:1481–3.
6. Manning A, Willey SJ, Bell JE, Simmonds P. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *J Infect Dis.* 2007; 195:1345–52.
7. Schneider B, Fryer JF, Reber U, Fischer HP, Tolba RH, Baylis SA. Persistence of novel human parvovirus PARV4 in liver tissue of adults. *J Med Virol.* 2008; 80:345–51.
8. Sharp CP, Lail A, Donfield S, Simmons R, Leen C, Klenerman P. High frequencies of exposure to the novel

human parvovirus, PARV4 in haemophiliacs and injecting drug users detected by a serological assay for PARV4 antibodies. *J Infect Dis.* 2009; 200:1119–25.

9. Simmonds P, Manning A, Kenneil R, Carnie FW, Bell JE. Parenteral transmission of the novel human parvovirus, PARV4. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13:1386–8.

10 Toan NL, Duechting A, Kremsner PG, Song LH, Ebinger M, Aberle S, et al. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19, indicating two subgroups of genotype 1 in Vietnamese patients. *J Gen Virol.* 2006; 87:2941–9.

11. Tung G. Phan, Nguen P. Vo, Isidore J. Acute Diarrhea in West African Children: Diverse Enteric Viruses and a Novel Parvovirus Genus. *J Virol.* 2012; vol. 86, no. 20, 11024-11030.

12. Yang SJ, Hung CC, Chang SY, Lee KL, Chen MY. Immunoglobulin G and M antibodies to human parvovirus 4 (PARV4) are frequently detected in patients with HIV-1 Infection. *J Clin Virol.* 2011; 51:64-7.

SUMMARY

THE ROLE OF PARVOVIRUS IN THE ETIOLOGY OF SOMATIC PATHOLOGY

¹Topuria T., ¹Barnabishvili N., ²Chubinishvili O., ¹Topuria M., ¹Guledani N., ¹Maisuradze E.

¹Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology; ²Medical Firm "EUROLAB" Ltd, Tbilisi, Georgia

The scope of the present research was to study parvovirus circulation in Tbilisi population and its role in etiology of somatic pathologies. Parvovirus circulation in persons with autism and disorder of the nervous system was examined. Blood of 110 patients was examined. Among them 35 were children (up to 15 years old) and 75 adults, mainly with different somatic pathologies such as mineral metabolism disorder, allergic reactions, cystic fibrosis, cerebral palsy and autism. Almost all the children came from the so called frequently ill category and suffered from disbacteriosis. Among adults, 16 were parents of the ill children, while the rest came with hepatitis, mineral metabolism disorder of different type and psoriasis. Blood serum of 30 adults was taken as an adult control group. Their age varied from 18 to 25 years. 10 children aged 2-15 constituted a children control group. Preventive examination was made and there were practically, absolutely healthy persons. A total of 150 persons were involved in the research. Frequency of parvoviral antibody detection in the ill children and adults is much higher than in healthy individuals. Consequently, positive results for the presence of M and G immunoglobulins in children equals to 54% and 85% respectively. In adults these indicator stand at

24% and 60% respectively. At the same time in 25% and 70% of parents of positive children were found to be positive for M immunoglobulin and G immunoglobulin respectively. Thus our investigation made it clear that parvoviral infection actively circulates in Georgia. The present research did not study manifested parvoviral infection, i.e. 5th disease. If it had than the number of positive results probably would have been much higher. In autistic children presence of parvoviral infection is consistent with the literature data.

Keywords: parvoviral infection, M and G immunoglobulins, somatic pathologies.

РЕЗЮМЕ

ВЫЯВЛЕНИЕ РОЛИ ПАРВОВИРУСА В ЭТИОЛОГИИ СОМАТИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ

¹Топурия Т.Ю., ¹Барнабишвили Н.О., ²Чубинишвили О.В., ¹Топурия М.Т., ¹Гuledани Н.Н., ¹Маисурадзе Е.Б.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт биотехнологии; ²Медицинская фирма «ЕВРОЛАБ», Тбилиси, Грузия

Человеческий парвовирус В19, обнаруженный в 1975 году, является патогенным для человека, ДНК-содержащим вирусом из семейства парвовирусов. Проведено исследование 110 проб сывороток крови пациентов, жителей г. Тбилиси, из них 35 детей до 15 лет и 75 взрослых старше 18 лет. У всех детей выявлены различные соматические патологии, такие как нарушение минерального обмена, муковисцидоз, аллергические реакции, у взрослых - гепатит различной этиологии, аутоиммунные заболевания, псориаз. Среди взрослых пациентов 16 были родителями детей, больных соматическими патологиями или аутизмом. Контрольную группу составили 30 взрослых в возрасте 18-25 лет и 10 детей в возрасте от 2 до 15 лет, которые проходили профилактическое обследование. Всего обследовано 150 проб сывороток крови. У детей и взрослых исследуемых групп антитела к парвовирусу обнаружены гораздо чаще, чем в контрольной группе. У детей выявлены М (54%) и G (85%) иммуноглобулины; у взрослых эти показатели составляли 24% и 60%, соответственно. Среди родителей больных детей иммуноглобулин М и G выявлен в 25% и 70% случаев, соответственно. Проведенные исследования показали, что человеческий парвовирус активно циркулирует среди населения Тбилиси. Выявление парвовирусной инфекции среди детей, больных аутизмом коррелирует с данными литературы.

რეზიუმე

პარვოვირუსული ინფექციის როლის გამოვლენა სომატური პათოლოგიების ეთიოლოგიაში

¹თ. თოფურია, ¹ნ. ბარნაბიშვილი, ²ო. ჩუბინიშვილი, ¹მ. თოფურია, ¹ნ. გულედანი, ¹ე. მაისურაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი;
²შპს “ევროლაბი”, თბილისი, საქართველო

ადამიანის პარვოვირუსი B19 1975 წელს იქნა გამოვლენილი. ის დმნ-ის შემცველ ვირუსებს მიეკუთვნება. გამოკვლეულ იქნა 110 პაციენტის სისხლი, მათგან 35 ბავშვი (15 წლამდე) და 75 მოზრდილი (18 წლის ზევით) სხვადასხვა სომატური პათოლოგიით: მინერალური ცვლის დარღვევა, ალერგიული რეაქციები, მუკოვისციდოზი, ცერებრული დამბლა, აუტიზმი. ყველა პაციენტი თბილისში ცხოვრობდა. თითქმის ყველა მათგანი ე.წ. ხშირად მოავადე იყო და აღენიშნებოდა დისბაქტერიოზი. მოზრდილებიდან 16 იყო სომატური დაავადებით და აუტიზმით ავადმყოფი ბავშვების მშობელი. მოზრდილებს აღენიშნებოდა ჰეპატიტი, სხვადასხვა ტიპის მინერალური ცვლის მოშლა, ფსორიაზი. მოზრდილების საკონტროლო ჯგუფად შერჩეული იქნა 18-დან 25 წლამდე ასაკის 30 პირის სისხლის შრავი. ბავშვების საკონტროლო ჯგუფად კი – 2-დან 15 წლამდე ასაკის 10 ბავშვი. ისინი გადიოდნენ პროფილაქტიკურ შემოწმებას და იყვნენ

პრაქტიკულად ჯანმრთელი. სულ გამოკვლეულია სისხლის შრავის 150 სინჯი. ავადმყოფ ბავშვებსა და მოზრდილებში პარვოვირუსის ანტისხეულების აღმოჩენის სიხშირე გაცილებით მეტია, ვიდრე ჯანმრთელებში. M და G იმუნოგლობულინების დადებითი შედეგები ბავშვებში, შესაბამისად, 54%-სა და 85%-ში დაფიქსირდა, მოზრდილებში, შესაბამისად, 24% და 60%-ში. დაავადებული ბავშვების მშობლებს M იმუნოგლობულინი და G იმუნოგლობულინი აღენიშნებოდა, შესაბამისად, 25%-ში და 70%-ში. გამოკვლევებმა ცხადჰყო, რომ პარვოვირუსული ინფექცია აქტიურად ცირკულირებს თბილისის მისახლეობაში. კვლევის პერიოდში შესწავლილი არ ყოფილა მანიფესტირებული პარვოვირუსული ინფექცია, ანუ მე-5 დაავადება. ამ შემთხვევაში დადებითი შედეგები, სავარაუდოდ, გაცილებით მეტი იქნებოდა. აუტიზმიან ბავშვებში გამოვლენილი პარვოვირუსული ინფექციის მანევრებლები შეესაბამება ლიტერატურის მონაცემებს.

β_2 -ADRENERGIC REGULATION OF T LYMPHOCITES FUNCTION (IN VITRO STUDY)

Lomsadze G., Enukidze M., Machavariani M., Kiparoidze S., Gogebashvili N., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

β -adrenoreceptors (β_2 AR) agonists and antagonists are one of the most widely used classes of drugs in the management of different diseases. β_2 AR antagonists are used for the treatment hypertension, heart disease, anxiety and migraine, myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, type I diabetes mellitus, Alzheimer's disease, asthma and chronic obstructive pulmonary disease [9]. β_2 ARs have been identified on different immunocompetent cell types and are essential for a number of functions, including cytokine production, natural killer-cell cytotoxicity,

and antibody production, they involve in the regulation of defense against extracellular bacteria and the pathogenesis of autoimmune and inflammatory disorders [14]. β_2 ARs may have important consequences for the aberrant control of T cell function and their agonists should provide anti-inflammatory effects [2,6]. However, several studies indicate that β AR agonist therapy may actually worsen inflammation [12]. Moreover, β_2 AR has received extensive attention as a candidate gene (ADRB) for asthma [10].

The aim of our study was to establish the influence of β_2 AR agonists and antagonists on Th1/Th2 subpopulation balance in intact and activated CD4⁺ T lymphocyte.

Jurkat leukemic T cell line was used as a model for studying T cell activation conditions under the influence of β_2 AR ligands. Jurkat cell model system is valuable reagent for the researchers interested in proliferation T clonal human lymphocytes of various antigen and effectors specificity [11]. Jurkat cells as well as native CD4⁺ T cells predominantly express the β_2 AR [3].

Material and methods. *Cell culture:* The research involved human leukemic mature T cells (Jurkat cells) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germania)). Cells were proliferated in bioactive medium RPMI 1640 (GIBSO), inactivated embryonic bovine serum (Sigma), L-glutamine (4 mM), penicillin (100 un/ml) and streptomycin (100 un/ml) containing suspension at 37°C T, moist 5% CO₂ containing medium. Experiments will be carried out on cell concentration 0,3-0,6x10⁶ cells in 1ml of medium.

Stimulation of Jurkat cells (4x10⁵ cells/ml) involved incubation with 50 ug/ml phytohaemagglutinin (PHA) at 37° for 15 min. PHA was then removed by brief centrifugation, cells were washed three times with RPMI-1640, resuspended in complete medium, seeded into flat-bottom 96-well plates (25000 cells/well) and cultured for 24 hours. Cytokines profile was studied in intact and PHA-stimulated Jurkat cells incubated with β_2 ARs agonist, isoproterenol (in dose 10⁻⁴M; 10⁻⁶M); intact and PHA-stimulated Jurkat cells incubated with β_2 ARs agonist, isoproterenol (in dose 10⁻⁴M) and antagonists of β_2 ARs, propranolol (in dose 10⁻⁶M), added to incubation medium after 30 minutes after isoproterenol.

Immunoenzymatic assay: In Jurkat cells CD4⁺ T lymphocyte Th1/Th2 balance will be determined by the levels of proinflammatory (IL-2, and antiinflammatory (IL-10) cytokines by immunoenzymatic ELISA assay, on immunoenzymatic reader (with reagent of Roche).

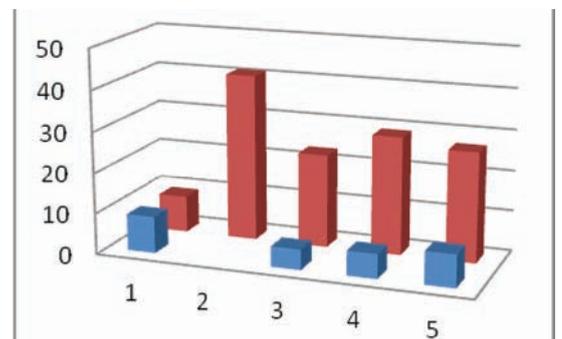
Statistic processing of the obtained results was conducted according to SPSS 11.0 program. Student's t-test was used for analysis of differences between means and a change with a p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results and their discussion. Two of the major cellular activities that determines T cell function and their role in the pathogenesis of different diseases there are cell proliferation and differentiation. The cytokine microenvironment is one of the fundamental criteria that determine the rate of CD4⁺ T cells proliferation and differentiation. In light of the importance of the cytokine microenvironment in determining the path of CD4⁺ T cell differentiation we investigated

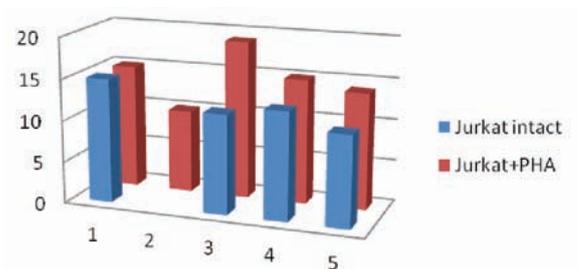
the influence of β_2 AR agonists and antagonists on the Th1/Th2 subpopulation balance in intact and activated CD4⁺ T lymphocyte according IL-2 and IL-10 expression level.

As follows from the results of our studies, after the influence of β_2 AR agonist isoproterenol on intact Jurkat cells expression of IL-2 was not changed in comparison to control level. Under the PHA-stimulation level of IL-2 production in Jurkat cells increased significantly; isoproterenol caused decrease level of IL-2 expression in the PHA-stimulated Jurkat cells. Adding of β_2 AR antagonist propranolol to the Jurkat cells pre-incubated with isoproterenol didn't change expression of IL-2. β_2 AR antagonist propranolol induced slight increase of IL-2 expression in PHA-stimulated Jurkat cells pre-incubated with isoproterenol (Fig. 1a).

Neither isoproterenol nor propranolol didn't change intensity of IL-10 expression in intact Jurkat cells. In the PHA-stimulated Jurkat cells level of IL-10 production decreased in comparison to control level. Isoproterenol induced sharp intensification of IL-10 expression in these cells. Propranolol prevented increase of IL-10 expression in the PHA-stimulated Jurkat cells pre-incubated with β_2 AR agonist (Fig. 1b).



A



B

Fig 1. Expression of IL-2 (A) and IL-10 (B) in Jurkat cells incubated under different conditions

1-intact Jurkat cells, 2-PHA-stimulated Jurkat cells, 3-Jurkat+ isoproterenol (10⁻⁴M), 4-Jurkat+ isoproterenol (10⁻⁶M), 5-Jurkat+ isoproterenol (10⁻⁴M) and propranolol (10⁻⁶M)

Signaling capacity of the β_2 AR on an immune T cells has been attributed to the association of the cytoplasmic tail of the receptor with stimulatory G-proteins, in which stimulation of the receptor results in adenylyl cyclase activation, increased intracellular accumulation of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP), and increased protein kinase A (PKA) activity.

Results of our and other authors investigation [4] indicate that β_2 AR not affect the cytokines expression in intact, but influence both the cytokine profile and the level of cytokine secreted by mitogen-activated cells - particularly decrease of IL-2 and increase of IL-10 expression level. Numerous studies suggested that β_2 AR-selective agonists modulate cellular activity at the level of gene expression. The mechanism of β_2 AR-induced elevations in cAMP and decrease the level of IL-2 produced by CD4⁺ T cells includes decreasing in the binding of nuclear factor of activated T cells (NF-AT) and a decrease in NF- κ B activation via a mechanism that involved the stabilization of its inhibitor protein, I κ B α , providing a possible molecular mechanism preventing nuclear binding of NF- κ B to the IL-2 promoter, decreasing IL-2 production and receptor (IL-2R) expression in these cells. According [8] expression of IL-10 in Jurkat cells and monocytes can be induced by activation of PKA with cAMP agonists. This result supports the idea that β_2 AR agonist induced elevation of cAMP level results in augmented IL-10 expression in human T cells. Propranolol prevents increased expression of IL-2 and IL-10 in the PHA-activated Jurkat cells incubated with β_2 AR agonist, which may be caused by blockage enhance cAMP level.

Thus, β_2 AR in dose-dependent manner regulate cytokine profile in intact and activated CD4⁺ T lymphocyte.

A number of *in vitro* studies. reported the down-regulated effect of isoproterenol on IL-2R protein and the mRNA expression in intact T cells, and its dose-dependent effect on the proliferation level of PHA-stimulated lymphocytes [5]. On the basis of this findings and results of our investigation we can propose that stimulation of the β_2 AR on mitogen-activated cell may favor the development of Th2 cells possibly through dose-dependent reducing the level of cytokines (IL-2) produced by antigen-presenting cells that are required for Th1 cell development. Nevertheless the decrease in IL-2 was usually no greater than 50% of the control level, suggesting that a level of IL-2 might remain, which would be sufficient to support the expansion of a population of activated T-cells at a low level.

Studies investigated the effects of isoproterenol-induced elevations of lymphocyte proliferation found that isoproterenol exposure do not affect the IL-2 expression and therefore proliferation level in intact lymphocytes (Jurkat cells) and modulate the proliferation rate of phytohemagglutinin (PHA)-stimulated lymphocytes in a dose-dependent manner – (isoproterenol in dose 10^{-4} M inhibited PHA-stimulated

lymphocyte proliferation, and its lower dose (10^{-6} - 10^{-9} M) slightly increase the rate of lymphocyte proliferation); at the same time β_2 ARs antagonist significantly reduced the level of viability and proliferation of mitogen-stimulated as well as intact cells [1,4].

Under normal conditions, activation of T cells resulted in the conversion of globular (G)-actin to filamentous (F)-actin to facilitate TCR activation, costimulation, and cell proliferation [7]. However, stimulation of the β AR on (PHA)-stimulated lymphocytes inhibited F-actin assembly via cAMP-dependent pathway within the first hour of activation and prevents lymphocyte proliferation. One possible mechanism of slight increase the rate of PHA-stimulated lymphocyte proliferation under low dose of isoproterenol is the insufficient increase in the cAMP concentration in order to prevent the structural transformations in assembly of cytoskeletal elements and inhibit T cell proliferation. Therefore, these studies suggested that β AR stimulation may either inhibit or enhance the level of T cell proliferation, depending on the concentration of cAMP generated intracellularly and isoproterenol-induced PKA activation correlated with an inhibition of T cell proliferation [4]. Finally, other mechanisms may also contribute to the effect of β_2 AR stimulation on T cell proliferation, such as β_2 AR-induced alterations in both cytokine production by T cells and cytokine receptor expression on T cells. According results of our earlier investigation [1] and numerous literature data, β_2 ARs agonist do not affect the viability and proliferation level in intact Jurkat cells, but cause a slight increase of these parameters in the mitogen (PHA)-activated cells; at the same time β_2 ARs antagonist significantly reduced the level of viability and proliferation of mitogen-stimulated as well as intact cells.

Thus, activation of β_2 AR of naive and mitogen-activated T cells results an dose-dependent alterations of lymphocyte proliferation and immune response through the regulation of IL-2 and IL-2 receptor expression.

Analysis of T cells from human patients and animal models of autoimmune diseases showed that exists association among sympathetic nervous system activity, β_2 AR stimulation of naive T and/or Th1 cells, and the development and/or progression of disease [4]. An increase in disease activity among patients was associated with an increase in the level of stress experienced by these patients, suggesting that a stress-induced increase in catecholamine release might exacerbate naive and/or Th1 cell activity. Much remains unknown about the mechanism by which catecholamine and β_2 AR stimulation affect CD4⁺ T cell immunity and more importantly, how dysregulation of this homeostatic mechanism for immune regulation may contribute to the development and progression of T cell-mediated diseases. An understanding of these regulatory mechanisms may lead to the design of novel clinical strategies to prevent the development/progression of Th1 cell-mediated autoim-

mune diseases or improve vaccination protocols aimed at promoting Th1 cell immunity.

REFERENCES

1. Gokhelasvili AM, Lomsadze GO, Enukidze MG, Machavariani MG, Gogebashvili NV, Sanikidze TV. The role of neuroendocrine mediators in regulatory activity of T-cells. *Georgian Med News*. 2012; 7-8(208-209):41-6.
2. Heijink IH, Vellenga E, Oostendorp J, de Monchy JG, Postma DS, Kauffman HF. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005; 289(1): 53-91
3. Johnson K., McGuinness R., Liu V.F., Tang H.R., Michelotti J.M. www.platereader.co.uk/products/support/...center/scientific-posters.html
4. Kin N.W., Sanders V.M. It takes nerve to tell T and B cells what to do" *Journal of Leukocyte Biology* 2006; 79(6):1093-1104.
5. Loop T., Bross T., Humar M., Hoetzel A., Schmidt R., Pahl H.L., Geiger K.K., Pannen B.H. Dobutamine inhibits phorbol-myristate-acetate-induced activation of nuclear factor- κ B in human T lymphocytes in vitro *Anesth. Analg.* 2004; 99:1508-1515.
6. Loza M.J., Penn R.B. Regulation of T cells in airway disease by beta-agonist. *Front Biosci Schol Ed.* 2010; 2: 969-979.
7. Parsey M.V., Lewis G.K. Actin polymerization and pseudopod reorganization accompany anti-CD3-induced growth arrest in Jurkat T cells. *J. Immunol.* 1993; 151: 1881-1893.
8. Ramos-Ruiz R., Penela P., Penn R.B., Mayor Jr F. Analysis of the Human G Protein-Coupled Receptor Kinase 2 (GRK2) Gene Promoter Regulation by Signal Transduction Systems in Aortic Smooth Muscle Cells. *Circulation* 2000; 101: 2083-2089.
9. Santulli G., Iaccarino G. Pinpointing beta adrenergic receptor in ageing pathophysiology: victim or executioner? Evidence from crime scenes. *Immunity and Ageing* 2013, 10:10.
10. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:381-411.
11. Smeets R.L., Fleuren W.M., He X., Vink P.M., Wijnands F., Gorecka M., Klop H., Bauerschmidt S., Garritsen A., Koenen H.JPM, Joosten I., Boots A.MH, Alkema W. Molecular pathway profiling of T lymphocyte signal transduction pathways; Th1 and Th2 genomic fingerprints are defined by TCR and CD28-mediated signaling. *BMC Immunology* 2012; 13:12.
12. Wooltorton E. Salmeterol (Serevent) asthma trial halted early. *CMAJ.* 2003;168:738 Palmer LJ, Silverman ES, Weiss ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:861-866.
13. Xu B. The importance of beta-adrenergic receptors in immune regulation: a link between neuroendocrine and immune system. *Medical Hypotheses* 2001; 56(3):273-276.

SUMMARY

β_2 -ADRENERGIC REGULATION OF T LYMPHOCYTES FUNCTION (IN VITRO STUDY)

Lomsadze G., Enukidze M., Machavariani M., Kiparoidze S., Gogebashvili N., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of our study was to establish the influence of β_2 AR agonists and antagonists on Th1/Th2 subpopulation balance in intact and activated CD4+ T lymphocyte. Jurkat leukemic T cell line was used as a model for studying T cell activation conditions under the influence of β_2 AR ligands. As follows from the results of our studies, after the influence of β_2 AR agonist isoproterenol on intact Jurkat cells expression of IL-2 was not changed in comparison to control level. Under the PHA-stimulation level of IL-2 production in Jurkat cells increased significantly; isoproterenol caused decrease level of IL-2 expression in the PHA-stimulated Jurkat cells. Adding of β_2 AR antagonist propranolol to the Jurkat cells pre-incubated with isoproterenol didn't change expression of IL-2. β_2 AR antagonist propranolol induced slight increase of IL-2 expression in PHA-stimulated Jurkat cells pre-incubated with isoproterenol. Neither isoproterenol nor propranolol didn't change intensity of IL-10 expression in intact Jurkat cells. In the PHA-stimulated Jurkat cells level of IL-10 production decreased in comparison to control level. Isoproterenol induced sharp intensification of IL-10 expression in these cells. Propranolol prevented increase of IL-10 expression in the PHA-stimulated Jurkat cells pre-incubated with β_2 AR agonist. It was concluded that β_2 ARs in dose-dependent manner regulate cytokine profile in intact and mitogen activated CD4+ T lymphocyte and by this way induce dose-dependent alterations of lymphocyte proliferation and immune response. This indicated existence of a link among immune response and sympathetic nervous system activity.

Keywords: β_2 AR, Th1/Th2 subpopulation, CD4+ T lymphocyte, cytokine expression, Jurkat cells, sympathetic nervous system.

РЕЗЮМЕ

β_2 -АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ Т ЛИМФОЦИТОВ (ИССЛЕДОВАНИЕ IN VITRO)

Ломсадзе Г.О., Енукидзе М.Г., Мачавариани М.Г., Кипароидзе С.А., Гогешашвили Н.В., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось определение влияния агонистов и антагонистов β_2 -адренорецепторов (β_2 AP)

на баланс Th1/Th2 субпопуляций интактных и активированных CD4+ Т лимфоцитов. Для исследования активации Т-лимфоцитов под воздействием лигандов β_2 AP использовались клетки Jurkat.

Как следует из результатов исследований, агонист β_2 AP изопротеренол не влияет на интенсивность экспрессии IL-2 в интактных клетках Jurkat и дозависимо снижает уровень экспрессии в PHA-активированных клетках Jurkat, в которых экспрессия IL-2 значительно возростала по сравнению с контролем. Экспрессия IL-2 не изменялась под действием антагониста β_2 AP пропранолола в интактных клетках Jurkat и незначительно возростала в PHA-активированных клетках, преинкубированные с изопротеренолом. Ни агонисты, ни антогонисты

β_2 AP не изменяли интенсивность экспрессии IL-10 в интактных клетках Jurkat. В PHA-активированных клетках уровень продукции IL-10 уменьшался по сравнению с исходным уровнем. Изопротеренол вызывал значительную интенсификацию экспрессии IL-10 клетках Jurkat. Пропранолол предотвращал интенсификацию экспрессии IL-10 в PHA-активированных клетках Jurkat, преинкубированных совместно с изопротеренолом.

Делается заключение, что стимуляция β_2 AP интактных и митоген-активированных Т-клеток вызывает дозависимые изменения экспрессии цитокинов, пролиферации лимфоцитов и иммунного ответа, что указывает на существование связи между активностью иммунной и симпатической нервной системами.

რეზიუმე

β_2 -ადრენერგიული რეგულაცია T ლიმფოციტების ფუნქციის (in vitro კვლევა)

გ. ლომსაძე, მ. ენუქიძე, მ. მაჭავარიანი, ს. კიპაროძე, ნ. გოგებაშვილი, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა β_2 -ადრენერგიული რეცეპტორების (β_2 არ) აგონისტებისა და ანტაგონისტების ზემოქმედების დადგენა ინტაქტური და აქტივირებული CD4+ T ლიმფოციტების Th1/Th2 სუბპოპულაციების ბალანსზე β_2 არ ლიგანდების ზემოქმედებით. T ლიმფოციტების აქტივაციის პირობების დასადგენად გამოყენებულ იქნა Jurkat უჯრედები.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ აგონისტი β_2 არ-ის - იზოპროტერენოლის ზემოქმედებით IL-2-ის ექსპრესიის ინტენსივობა არ იცვლება ინტაქტურ Jurkat უჯრედებში და დოზადამოკიდებულად მცირდება PHA-აქტივირებულ Jurkat უჯრედებში (PHA იწვევდა IL-2-ის ექსპრესიის მკვეთრ გაზრდას კონტროლთან შედარებით). β_2 არ ანტაგონისტი - პროპრანოლოლის ზემოქმედებით IL-2-ის ექსპრესია არ იცვლებოდა ინტაქტურ და იზოპროტერენოლთან ინკუბირებულ

Jurkat უჯრედებში და უმნიშვნელოდ იზრდებოდა PHA-აქტივირებულ და იზოპროტერენოლთან ერთად ინკუბირებულ უჯრედებში. არც β_2 არ აგონისტები, არც ანტაგონისტები არ ცვლიდნენ IL-10-ის ექსპრესიის ინტენსივობას ინტაქტურ Jurkat უჯრედებში. PHA-აქტივირებულ უჯრედებში IL-10-ის პროდუქციის დონე მცირდებოდა საწყის დონესთან შედარებით. იზოპროტერენოლი იწვევდა IL-10-ის ექსპრესიის მნიშვნელოვან ინტენსიფიკაციას PHA-აქტივირებულ Jurkat უჯრედებში; პროპრანოლოლი იზრუნველყოფდა ამ მომატების პრევენციას.

ამრიგად, ინტაქტური და მიტოგენ-აქტივირებული T-უჯრედების β_2 არ სტიმულაცია დოზადამოკიდებულად განაპირობებს ციტოკინების პროფილის და, მაშასადამე, ლიმფოციტების პროლიფერაციის დონის და იმუნური პასუხის შეცვლას. აღნიშნული მიუთითებს კავშირზე იმუნურ და სიმპათიკურ ნერვულ სისტემებს შორის.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Плясунова М.М., Антелава Н.А., Бекая Г.Л., Имнашвили Т.З., Квачадзе И.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Местные анестетики (МА) широко используются в стоматологии для обеспечения анестезии во время хирургического вмешательства и анальгезии в послеоперационном периоде [1,3,4,8,11,16]. Знание фармакологических основ действия местных анестетиков как отдельного класса препаратов, а также определенных различий между отдельными его представителями необходимо стоматологу для использования местных анестетиков с максимальной эффективностью и безопасностью. В статье представлен обзор литературы, касающийся фармакологической характеристики основных амидных МА широко используемых в стоматологической практике.

Классификация местных анестетиков. В настоящее время наиболее широко используются две группы местных анестетиков - эфиры (новокаин, дикаин) и амиды (лидокаин, бупивакаин, ропивакаин, мепивакаин, прилокаин, артикаин, этидокаин) [6,9]. Отличия между группами определяются химической структурой МА, которые могут быть сложными эфирами ароматических кислот и сложными амидами кислот.

В свою очередь амиды и эфиры подразделяются на подгруппы:

- сложные эфиры бензойной кислоты (кокаин, бенкаин)
- сложные эфиры пара-аминобензойной кислоты (новокаин)
- сложные эфиры аминобензойной и бензойной кислот (дикаин)
- амиды гетероциклической и ароматической кислот (совкаин, новокаинамид)
- амиды ароматических аминов -анилиды (лидокаин, бупивакаин, мепивакаин).

Физико-химические характеристики МА. Местные анестетики являются слабыми основаниями. Для клинического применения они обычно выпускаются в виде солей, так как это улучшает растворимость и повышает стабильность растворов. В средах организма они существуют либо в виде неионизированного основания, либо в виде катиона. Соотношение этих двух форм зависит от их pK_a и pH жидкостей организма. Так как pK_a большинства местных анестетиков находится в пределах 8.0-9.0, большая их часть в жидких средах организма находится в ионизированном катионном состоянии. Для трансмембранного переноса препаратов необходима неионизированная форма, а с рецепторами

для местных анестетиков, которые расположены на внутренней стороне поверхности клеточной мембраны, наиболее активно связывается катионная форма МА. Связавшись с рецептором, катионы с трудом покидают закрытые каналы. Значительно меньшая активность местных анестетиков, которую стоматологи и хирурги отмечают в воспаленных тканях обусловлена тем, что в воспаленных тканях снижен pH, а слабые основания МА в кислой среде находятся преимущественно в ионизированном состоянии, а доля неионизированного местного анестетика, диффундирующего в клетку очень мала.

Как структура ароматического кольца, так и длина углеводородной цепи определяют способность МА к растворимости в липидах и силу действия. Большая часть местных анестетиков состоит из липофильной группы (часто в виде ароматического кольца), соединенной через промежуточную цепь (обычно включающую эфирную или амидную группу) с ионизируемой группой (как правило, третичным амином). Для оптимальной активности требуется баланс между гидрофильными и липофильными группами. Чем больше липофильность МА, тем легче диффундирует через мембрану клетки в место действия МА и тем больше потенциал их действия. Лидокаин, прокаин и мепивакаин более водорастворимы, чем тетракаин, этидокаин и бупивакаин. Последние препараты действуют сильнее и дольше. Так например, липофильный бупивакаин в 4 раза сильнее, чем лидокаин, в связи с чем бупивакаин используется в концентрациях от 0,1 до 0,5% раствора, а лидокаин в основном 1-2%. Длительность действия МА также зависит не только от их структуры, а именно от длины цепи, соединяющий ароматическое кольцо и аминогруппу, а также от способности связывания с белками. Так, например, у лидокаина она равна 65%, у бупивакаина 95%, а у прокаина 6%, а, следовательно, для бупивакаина характерно наиболее длительное действие, а для прокаина наиболее короткая продолжительность действия. Продолжительность действия также зависит от наличия амидной или эфирной связи, так как эфирные связи (как в прокаине) легче гидролизуются, чем амидные, эфиры обычно имеют более короткое действие. Способность анестетиков влиять на тонус сосудов также оказывает влияние на продолжительность местноанестезирующего действия. Вазодилатирующий эффект МА укорачивает, а вазоконстрикторный удлиняет местноанестезирующее действие. Кроме общих физических свойств молекул, большое

значение в эффективности МА имеет их специфическая стереохимическая конфигурация, что проявляется в различной степени выраженности эффекта у стереоизомеров некоторых соединений. К стереоизомерам, имеющим R- и S-формы, относятся бупивакаин и прилокаин, обладающие различной активностью. Некоторые препараты выпускаются в рацемической смеси (препараты, содержащие зеркальные формы в равных объемах), например бупивакаин. Местный анестетик левобупивакаин является изолированным S-энантиомером рацемического бупивакаина и является менее токсичным, чем бупивакаин. Чистым энантиомером является также ропивакаин. В противоположность бупивакаину аметокаин и лидокаин не имеют в своих молекулах кирального ядра, т.е. стереоизомеров.

Механизм действия МА. Катионная форма МА связывается с рецептором, расположенным вблизи внутриклеточного участка канала и вызывает время- и потенциалзависимый блок натриевых каналов. При прогрессивном повышении концентрации местных анестетиков на поверхности нервного волокна порог возбуждения повышается, проведение импульсов и скорость возникновения потенциалов действия замедляются, амплитуда потенциалов действия снижается и, наконец, способность генерировать потенциал действия исчезает. Блокада натриевых каналов большинством местных анестетиков зависит от времени и потенциала: каналы в состоянии покоя имеют значительно меньшую аффинность к местным анестетикам, чем активные (открытые) или инактивированные каналы. Таким образом, эффект препарата в какой-либо концентрации более выражен в активных действующих аксонах, чем находящихся в состоянии покоя, т.е. аффинность активированных и инактивированных каналов к местным анестетикам выше, чем аффинность каналов в состоянии покоя. Хотя было показано, что местные анестетики блокируют не только натриевые каналы, но и много других каналов, в том числе и химически регулируемые синаптические каналы, не доказана значительная роль этих эффектов в клиническом действии препаратов.

Фармакокинетика МА. Системная абсорбция местных анестетиков из места введения зависит от нескольких факторов - дозы, места введения, связывания препарата с тканями, способности МА менять тонус сосудов и от физико-химических свойств препарата. Аппликации местных анестетиков на области с богатым кровоснабжением, приводят к очень быстрой абсорбции и более высокому уровню препарата в крови, чем после инъекции местного анестетика в зоны с менее активным кровоснабжением. Вещества, обладающие вазоконстрикторными свойствами, например адреналин или фелипрессин, уменьшают системную абсорбцию местных анестетиков с места инъекции, снижая кровоток. Это особенно выражено для препаратов среднего

и короткого действия, например прокаина, лидокаина и мепивакаина (но не прилокаина). Снижение локального кровотока увеличивает местную концентрацию препарата, а значит и потенциал местноанестезирующего действия. Кроме того, на фоне вазоконстрикторов уменьшается, почти в три раза, системная реабсорбция МА и вследствие понижения концентрации анестетика в крови снижаются и общие токсические эффекты. Сочетание снижения системной абсорбции и повышения захвата препарата нервом приводят к продлению действия местного анестетика на 50%. Такой эффект вазоконстрикторов наблюдается в меньшей степени при применении жирорастворимых местных анестетиков длительного действия (бупивакаин, этидокаин), видимо потому, что их молекулы прочно связываются с тканями. Большинство местных анестетиков в связи с вышесказанным применяются с вазоконстрикторами, такими как адреналин или фелипрессин. Исключением является кокаин в связи с его симпатомиметической активностью и сосудосуживающим эффектом.

Метаболизм и выведение МА. Эфирные местные анестетики очень быстро гидролизуются в крови бутирилхолинэстеразой (псевдохолинэстеразой). Поэтому их период полувыведения в плазме обычно короткий, в частности для прокаина и хлорпрокаина - менее минуты. Амидные связи местных анестетиков гидролизуются микросомальными ферментами печени. Скорость метаболизма разных препаратов весьма вариабельна: прилокаин (самый быстрый) >этидокаин >лидокаин >мепивакаин >бупивакаин (самый медленный). В результате этого амидные местные анестетики чаще дают токсические эффекты у больных с нарушениями функции печени. Например, средний период полувыведения лидокаина может быть увеличен с 1.8 часов у обычных пациентов до 6 часов и более у пациентов с тяжелыми повреждениями печени. У больных с уменьшенным печеночным кровотоком также следует ожидать замедления инактивации местных анестетиков. В печени и в плазме местные анестетики переходят в ионизированную форму и приобретают большую гидрофильность и выводятся с мочой. Подкисление мочи усиливает ионизацию третичных оснований до форм, более растворимых в воде. Последние легче выводятся с мочой, так как их реабсорбция затруднена. Таким образом, физико-химические свойства, стереоизомерия, доза, фармакокинетика МА, применение вазоконстрикторов и состояние кровоснабжения в месте применения МА обуславливают длительность действия препарата. Выбор местного анестетика для той или иной хирургической манипуляции очень часто основывается на необходимой длительности местного анестетика. Прокаин и хлорпрокаин действуют коротко; лидокаин, мепивакаин и прилокаин имеют среднюю продолжительность действия; тетракаин, бупивакаин и этидокаин действуют долго.

Токсичность. В случае выраженной системной абсорбции местных анестетиков могут развиваться их токсические эффекты.

Еще с доисторических времен аборигены в Перу жевали листья растения *Erythroxylon coca*, источника кокаина, для повышения тонуса и снятия усталости. Значительные эффекты, затрагивающие ЦНС, можно получить вдыханием порошкообразного кокаина в нос и курением кокаина в форме основания. Кокаин стал наиболее часто употребляемым наркотиком. Считалось, что другие местные анестетики не обладают таким эйфорическим эффектом кокаина. Однако некоторые исследования показали, что привыкшие к кокаину наркоманы не могут отличить интраназальный кокаин от лидокаина, используемого таким же путем.

Центральные эффекты МА включают сонливость, головокружение, зрительные и слуховые нарушения и двигательное беспокойство. В более высоких концентрациях любые местные анестетики могут вызывать нистагм, дрожь, тоникоклонические судороги с последующей депрессией ЦНС и смертью.

Местные анестетики блокируют натриевые каналы в нервных волокнах миокарда и этим подавляют аномальную пейсмекерную активность, возбудимость и проводимость. Все эти препараты, кроме кокаина, также уменьшают силу сердечных сокращений и вызывают расширение артерий, что приводит к гипотензии. Сердечно-сосудистый коллапс и смерть возникают только при использовании больших доз, но иногда они случаются и при применении сравнительно малых доз при инфильтрационной анестезии. Как уже говорилось, кокаин отличается от других местных анестетиков по своим эффектам на сердечно-сосудистую систему. Кокаин является прямым адренемиметиком, блокада обратного захвата норадреналина приводит к вазоконстрикции и гипертензии. Это может ухудшить общее состояние больного при аритмиях. Вызванная кокаином вазоконстрикция может привести к ишемии слизистой носа, а при хроническом использовании - к изъязвлению слизистой и даже к повреждению носовой перегородки. Бупивакаин более кардиотоксичен, чем другие местные анестетики. Описано несколько случаев развития не только судорог, но и сердечно-сосудистого коллапса после случайной внутривенной инъекции бупивакаина. Реанимация при этих состояниях особо трудная и часто безуспешная. Исследования показали, что самое частое изменение ЭКГ при интоксикации бупивакаином - это медленный идиовентрикулярный ритм с широкими комплексами QRS и электромеханической диссоциацией. Ропивакаин - это новый амидный местный анестетик, похожий по местным эффектам на бупивакаин, но он обладает меньшей кардиотоксичностью, чем бупивакаин. Некоторые МА, как например, прилокаин вызывают метгемоглобинемию. Большие дозы (>10

мг/кг) прилокаина для региональной анестезии могут привести к кумуляции метаболита (9-толуидина - окислителя, который способен переводить гемоглобин в метгемоглобин. При наличии достаточного количества метгемоглобина (30-50 мг/л) у пациента развивается цианоз. Такие уровни метгемоглобинемии переносимы для здоровых людей, но могут вызвать декомпенсацию у пациента с заболеванием сердца или легких, что требует немедленного лечения.

Весьма частым осложнением при применении МА являются *аллергические реакции*. Эфирные местные анестетики метаболизируются до дериватов р-аминобензойной кислоты. Эти продукты вызывают аллергические реакции у некоторых больных. Амиды не метаболизируются до р-аминобензойной кислоты, и аллергические реакции на препараты этой группы крайне редки.

Такова общая фармакологическая характеристика МА, далее рассмотрим некоторые, из наиболее широко используемых в стоматологии амидных анестетиков местного действия.

Лидокаин.

Наиболее важным событием в истории амидных анестетиков надо считать появление лидокаина [3,4,15], который как по анестезирующей способности, так и длительности действия существенно превосходит новокаин [4]. Лидокаин обладает вазодилатирующим эффектом (хотя менее выраженным, чем новокаин), поэтому применять его следует вместе с вазоконстрикторами. Он хорошо всасывается и обладает высокой жирорастворимостью, но, примерно 70% введенного препарата биотрансформируется как только попадает в печень. Образующиеся метаболиты могут оказать токсичное действие, обладают ганглиоблокирующим эффектом, а также могут оказать влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы, например, на уровень кровяного давления [3]. Используют лидокаин при многих видах анестезии, так как его местноанестезирующий эффект формируется очень быстро. По сравнению с новокаином активность лидокаина достаточно высока, хотя и токсичность также выше. Длительность действия лидокаина (в чистом виде) длится более часа, а совместно с вазоконстриктором (например, с адреналином) - более двух часов. Весьма важным свойством лидокаина является его легкая проникаемость через мембраны. Следует учитывать и то, что токсичность лидокаина резко возрастает при высоких концентрациях, поэтому необходимо обходиться минимально возможными концентрациями [1]. В стоматологической практике эффективным считается использование 2% лидокаина с адреналином 1:100000. Эффект высоких доз лидокаина носит двухфазный характер - краткосрочная стимуляция центральной нервной системы, сменяется затем ее угнетением. При

этом могут наблюдаться мышечный тремор, рвота, падение артериального давления, а в тяжелых случаях – судороги, угнетение дыхательного центра и даже анафилактический шок. У некоторых пациентов может быть и идиосинкразия к лидокаину [5,7,9].

Лидокаин как известно широко применяется как противоаритмическое средство, что связано со следующими кардиальными эффектами:

- снижает потенциал действия в волокнах Пуркинье;
- снижает автоматизм эктопических очагов возбуждения;
- повышает порог возбуждения миокардиоцитов;
- уменьшает интервалы P-Q и Q-T.

Применяется при неотложной терапии желудочковых аритмий при инфаркте миокарда. Противопоказан при приступах Морганьи-Эдемса-Стокса, синдроме WPW.

Применение лидокаина противопоказано при многих патологиях, но с особой осторожностью следует применять при заболеваниях ЦНС, септицемии и в детском возрасте.

Мепивакаин.

Мепивакаин является одним из наиболее широко распространенных местных анестетиков, что обусловлено многими привлекательными фармакологическими свойствами данного препарата [4,9,12]. Применяют препарат для всех видов анестезии. Токсичность препарата меньше, чем у лидокаина. В частности, по сравнению с другими амидными препаратами у него меньше выражены кардиодепрессивные свойства. Он очень быстро метаболизируется и лишь 5-10% выделяется вместе с мочой. Благодаря амидной структуре, мепивакаин не детоксифицируется плазменными эстеразами. Эффект мепивакаина наступает очень быстро: за 30-120 секунд в верхней челюсти и за 1-4 минуты – в нижней. Длительность его действия примерно 20 минут в верхней и 40 минут в нижней челюсти, но если сделать комбинированную с вазоконстриктором инъекцию, то длительность действия мепивакаина можно измерять уже часами. Как правило, мепивакаин не вызывает раздражения или повреждение ткани. Мепивакаин ингибирует кальций-зависимое высвобождение эндотелиального оксида азота [12,17]. И в наших исследованиях, проведенных на деснах белых крыс с измерением местного кровотока, введение 3% мепивакаина вызвало уменьшение уровня кровотока, которое длилось примерно 50 минут и составило 18-19% от исходного уровня. Аналогичное введение мепивакаина, но уже на фоне неселективного ингибирования продуцирования оксида азота посредством интраперитонеально введенного (30 мг/кг) Метилового Эфира Нитро-L-Аргинина (L-NAME), привело к еще

более значительному снижению уровня кровотока в десне [2]. В связи с этим, препарат можно применять без вазоконстрикторов. Этот препарат является препаратом выбора для пациентов с повышенной чувствительностью к вазоконстрикторам (при сердечно-сосудистой недостаточности, сахарном диабете и др.). Если мепивакаин при введении попадает в сосудистое русло, то возможно развитие брадикардии, гипотензии, не исключены и судороги, угнетение дыхания и кома. Как и в случае лидокаина, при передозировке может иметь место двухфазный эффект – возбуждение, а затем угнетение ЦНС.

Прилокаин.

Прилокаин находится в использовании уже более 50 лет. Первоначально он предназначался для блокады периферических нервов, внутривенной локальной анестезии и топической анестезии (в комбинации с лидокаином), но в дальнейшем его исследовали при интратекальном введении для краткосрочной спинальной анестезии, из-за редкой встречаемости, вызванных им транзиторных раздражений нервных корешков [15]. По жирорастворимости прилокаин занимает промежуточное место между лидокаином и мепивакаином, метаболизируется не только в печени, но и в легких и его биотрансформация происходит быстрее. Этим обусловлено его очень важное свойство – малая системная токсичность. При использовании высоких доз прилокаина его метаболиты могут вызвать метгемоглобинемию [9]. В стоматологической практике высокие дозы прилокаина обычно не используются, однако при его комбинации с другими препаратами, которые также способна вызвать метгемоглобинемию – это свойство необходимо помнить и учитывать.

Поверхностноанестезирующей активностью этот препарат не характеризуется, нет у него и вазодилаторных свойств, что позволяет его использование и без добавления вазоконстрикторов [18]. Прилокаин действует быстро (быстрее и дольше, чем лидокаин). Его активность и токсичность по сравнению с лидокаином существенно ниже. Применение прилокаина противопоказано при патологии печени, при врожденной или идиопатической метгемоглобинемии, анемии, при легочной и сердечной недостаточности [4].

С осторожностью его следует применять у детей, лиц пожилого возраста и при беременности.

Бупивакаин.

Как и большинство других амидных местных анестетиков, бупивакаин (при использовании клинических доз) вызывает вазодилатацию, а при малых дозах – вазоконстрикцию, последнее было получено лишь на препаратах изолированных мышц и в модельных опытах [18]. Впервые эффект бупивакаина и вазо-

активный характер его действия получен и изучен на коже человека при использовании клинических и субклинических доз. При этом выявлено, что этот анестетик амидного типа в концентрации 0.125-0.75% вызывал доза-зависимую вазодилатацию, которая проявлялась, примерно, в течение 40 минут, тогда как низкие дозы (0.008-0.031%) приводили к чрезвычайно слабой вазодилатации [13]. В стоматологической клинике использование бупивакаина рекомендовано у пациентов, которые нуждаются в длительной процедуре, так как длительность действия бупивакаина многократно превосходит длительность действия лидокаина, и она может длиться до 7 часов. Было обнаружено и то, что после восстановления чувствительности ткани, анальгетический эффект частично сохраняется, что существенно понижает необходимость использования сильных анальгетиков [10,18]. В стоматологической клинике обычно используют 0.5% раствор бупивакаина с адреналином (1:200000) в случае проведения длительных вмешательств и для предупреждения сильных постоперационных болей. Препарат нельзя использовать при заболеваниях ЦНС, внутричерепной гемморрагии, гипотензии, декомпенсации сердечной деятельности, гипоксии, гиперкапнии, беременности. Следует подчеркнуть, что по токсичности бупивакаин превосходит лидокаин и при передозировке приводит к нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы [4].

Артикаин.

Артикаин один из наиболее широкоиспользуемых в стоматологии местных анестетиков амидной группы, который синтезирован в 1969 году и с 1984 года известен под названием картикаина и ультракаина [9]. Амидная структура артикаина аналогична таковой других местных анестетиков, однако, отличается от них по молекулярной структуре – содержит дополнительную сложноэфирную группу, которая метаболизируется как в крови, так и в ткани [14]. Благодаря тому, что гидролиз артикаина в крови происходит очень быстро, риск возникновения системной интоксикации очень низок. По липофильным свойствам, артикаин уступает другим амидным местным анестетикам, но вместе с этим у него очень высокая диффузная способность. Период его полувыведения составляет, примерно 20 минут, хотя этот показатель во многом зависит от содержания вазоконстриктора.

Следует подчеркнуть, что артикаин хорошо связывается с белками плазмы крови, что существенно ограничивает его проникновение в ткань через капиллярные стенки. По общей оценке артикаин является наиболее активным и наименее токсичным местным анестетиком - по активности он превосходит новокаин в 3-5 раз, а по токсичности - в 1,5 раза. Он сильнее лидокаина и мепивакаина в 3 раза.

Так как артикаин оказывает вазодилататорное действие, его, как правило, применяют вместе с вазоконстрикторами. Несмотря на уже отмеченный выше короткий период его полувыведения, артикаин благодаря высокому проценту связывания с белками имеет среднюю длительность действия [1,4]. Вазоконстрикторы совместно с артикаином можно использовать в очень низких концентрациях (адреналин 1:200000), что практически позволяет применять его и у пациентов группы риска.

Большим преимуществом артикаина по сравнению с другими препаратами является и то, что при воспалительных процессах он не теряет свою активность и в таких случаях является препаратом выбора.

При использовании данного фармакологического препарата анестезия наступает непосредственно после введения и может длиться от одного до трех часов.

Артикаин не содержит консерванта парабена, который чаще всего вызывает аллергические реакции [4].

Обычно препарат переносится хорошо. Противопоказан артикаин при закрытоугольной глаукоме, заболеваниях нервной системы, пароксизмальной тахикардии, хронической гипоксии, бронхиальной астме и мерцательной тахикардии. Вместе с артикаином не рекомендуется применение неселективных В-адреноблокаторов.

Подводя итог настоящему краткому обзору местных анестетиков амидного типа следует заключить, что по своим болеутоляющим свойствам они почти не отличаются друг от друга [8]. В каждом конкретном случае выбор между ними делается по длительности действия (что зависит от предстоящей процедуры), от анамнеза пациента и возможного взаимодействия с другими лекарствами. Так, например, если нежелательно использование вазоконстриктора и предстоящая процедура не является длительной, возможно использование мепивакаина или прилокаина, особенно если для данного пациента исключено введение адреналина (например, при ишемических заболеваниях сердца, или в случае недавно перенесенного инфаркта миокарда). Вместе с этим возможно, что введение адреналина может вызывать резкие нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно при наличии сердечной патологии, а также неврологическую манифестацию токсического характера [5].

Если предстоящая процедура достаточно долгая, то тогда выбор делается в пользу бупивакаина. В случае детей или беременности, преимущественно используют комбинацию лидокаина с адреналином. При рутинных стоматологических вмешательствах возможно использование как артикаина, так и лидокаина, мепивакаина

или прилокаина. Как правило, в большинстве случаев добавляют адреналин, но при его дозировке необходимо учесть анамнез каждого конкретного пациента [11].

Как показывает анализ имеющихся в литературе данных, механизмы действия местных анестетиков, в частности на систему кровоснабжения органов ротовой полости, все еще требуют дальнейших экспериментальных исследований. В частности, есть указания и предположения [17], что в этих механизмах могут быть задействованы такие сильные вазодилататоры, какими являются пептид, связанный с геном кальцитонина и оксид азота. С учетом этого нами проведен ряд экспериментальных исследований, который требует дальнейшего продолжения и проведения сравнительного анализа полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бизяев А.Ф., Иванов С.Ю., Лепилин А.В., Рабинович С.А. Обезболивание в условиях стоматологической клиники. М.: ГОУ ВУМНЦ МЗ РФ; 2002; 144.
2. Плясунова М.М., Герсамя З.И., Квачадзе И.Д., Мехишвили В., Бекая Г.Л. Анализ изменений местного кровотока в десне, вызванных локальной инъекцией бупивакаина (экспериментальное исследование на крысах). Известия национальной академии наук Грузии, серия биомедицина 2012; 5-6: 135-144.
3. Стоматологический портал – Клиника Олдент: http://www.stomatolog.com.ua/article_370.php
4. Трезубов В.Н., Мишнев Л.М., Марусов И.В., Соловьева А.М. Справочник врача-стоматолога по лекарственным препаратам. Санкт-Петербург: 1990; 102-117.
5. Цилосани Н.А., Нанобашвили З.И., Азикури Г.Ш., Бекая Г.Л. Эффект лидокаина и лидокаина с адреналином на развитие судорожной активности головного мозга. Georgian Medical News 2006; 5(134): 132-134.
6. Эджкомб Х., Хокинг Г. Фармакология местных анестетиков. Update In Anesthesia 2007; 13: 31-34.
7. de Ween K., Traksel M., Slappendel R., Weber E., Dirksen R. The incidence of transient neurological symptoms after spinal anesthesia with lidocaine compared to prilocaïne. Anesthesia 2000; 55: 1020-1024.
8. Haas DA. An update on local anesthetics in dentistry. J Can Dent Assoc. 2002; 68(9): 546-551.
9. Malamed SF. Handbook of local anaesthesia. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2004: 71.
10. Milligan K.R. Современные достижения в области местных анестетиков, используемых при спинномозговой анестезии Электронный ресурс. Режим доступа: http://www.critical.onego.ru/actual/region/local_an.htm
11. Moore PA. Medical emergencies in dentistry. Philadelphia Saunders: 2002; 447-459.
12. Mourouzis C., Pantos C., Mourouzis I., Saranteas T., et al. Mepivacaine alerts vascular responsiveness to vasoconstrictors in aortic ring from normal and aortic-banded rats. Pharmacology and Toxicology 2003; 93: 269-274.
13. Newton, D. J.; McLeod, G. A.; Khan, F.; Belch, J. J. Vasoactive characteristics of bupivacaine and levobupivacaine with and without adjuvant epinephrine in peripheral human skin. British Journal of Anaesthesia 2005; 94(5): 662-667.
14. Oertel R, Ebert U, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. Clin Pharmacokinet. 1997; 33(6):418.
15. Ostgaard G., Hallaraker O., Ulveseth OK, Flaatten H. A randomised study of lidocaine and prilocaïne for spinal anaesthesia. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2000; 44: 436-440.
16. Singh P. An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: A strategic review. Dent Res J. 2012; 9(2): 127-132.
17. Toda N, Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. Pharmacol Rev. 2003; 55(2): 271-324.
18. Wahl MJ, Schmitt MM, Overton DA, Gordon MK. Injection pain of bupivacaine with epinephrine vs. prilocaïne plain. J Am Dent Assoc. 2002; 133(12): 1652-1656.
19. Willes MD, Nathanson MH. Local anaesthetics and adjuvants – future developments. Anaesthesia 2010; 65 (Suppl. 1): 22-37.

SUMMARY

PHARMAKOLOGICAL CHARACTERISTIC OF SOME AMIDE LOCAL ANESTHETICS, CURRENTLY USED IN DENTAL CLINICS

Plyasunova M., Antelava N., Bekaya G., Imnaishvili T., Kvachadze I.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Along with the brief history of amide local anesthetics development, their most important properties (from the viewpoint of use in clinical dental practice), are also reviewed. In particular, some properties of most commonly used local anesthetics, such as lidocaine, mepivacaine, prilocaïne, bupivacaine and articaine are analysed.

The most important data concerning pharmacological mechanisms of mentioned anesthetics' action, that cause certain features and peculiarities of their clinical application are given in condensed form.

Besides, some precaution measures that must be taken into account in specific clinical cases together with the history and current status of each patient are mentioned as well.

Keywords: amino amide local anesthetic, lidocaine, mepivacaine, prilocaïne, bupivacaine, articaine.

РЕЗЮМЕ

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ В СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Плясунова М.М., Антелава Н.А., Бекая Г.Л., Имнашвили Т.З., Квачадзе И.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Местные анестетики (МА) широко используются в стоматологии для обеспечения анестезии во время хирургического вмешательства и аналгезии в послеоперационном периоде. Знание фармакологических основ действия местных анестетиков как отдельного класса препаратов, а также определенных различий между отдельными его представителями необходимо стоматологу для использования местных анестетиков с максимальной эффективностью и безопасностью. В статье представлен обзор литературы, касающийся фармакологической характеристики основных амид-

ных МА, широко используемых в стоматологической практике. В сжатой форме даны описания механизма действия и фармакокинетики местных анестетиков. Проанализированы фармакологические свойства отдельных широко используемых в стоматологии таких местных анестетиков как лидокаин, мепивакин, прилокаин, бупивакаин и артикаин. Фармакологические свойства вышеуказанных анестетиков обуславливают особенности их применения в клинической практике с учетом анамнеза и общего состояния каждого отдельного пациента.

რეზიუმე

სტომატოლოგიურ კლინიკაში გამოყენებადი ზოგიერთი ამიდური ტიპის ადგილობრივი ანესთეტიკების ფარმაკოლოგიური დახასიათება

მ. პლიასუნოვა, ნ. ანთელავა, გ. ბეკაია, თ. იმნაიშვილი, ი. კვაჭაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ამიდური ტიპის ადგილობრივი ანესთეტიკების შესახებ მოკლე ისტორიულ მონაცემებთან ერთად, სტატიაში განხილულია მათი სტომატოლოგიურ კლინიკაში გამოყენების თვალსაზრისით ყველაზე მნიშვნელოვანი თვისებები.

კერძოდ, გაანალიზებულია ისეთი ფართოდ გამოყენებადი ანესთეტიკები, როგორებიცაა: ლიდოკაინი, მეპივაკაინი, პრილოკაინი, ბუპივაკაინი და არტიკაინი.

შემჭიდროვებული ფორმით მოცემულია მათი მოქმედების ის ფარმაკოლოგიური მექანიზმები, რომლებიც განაპირობებენ მათი გამოყენების თავისებურებებს, აგრეთვე, მითითებულია ის თვისებები, რომელთა გათვალისწინება აუცილებელია კონკრეტულ კლინიკურ შემთხვევაში - პაციენტის ანამნეზისა და ზოგადი მდგომარეობის შეფასებიდან გამომდინარე.

ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА НА РАЗВИТИЕ И ГЕНЕРАЛИЗАЦИЮ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Самсеишвили Н.Т., Биланишвили И.Г., Сурмава А.Г., Хизанишвили Н.А., Нанобашвили З.И.

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Эпилептические припадки влияют на различные аспекты функционирования репродуктивной системы (сексуальное поведение, овуляция, беременность) и меняют ее. Беременность, со своей стороны, также может воздействовать на течение эпилептических припадков. А именно, во время беременности меняется частота проявлений судорожных припадков [4,11,12,15]. Однако экспериментально не установлены механизмы, подавляющие или усиливающие судорожные реакции во время беременности.

Изучение роли фактора беременности на развитие и течение эпилептических припадков осложняется биоэтическими соображениями, а также, ввиду антиэпилептической терапии больных.

В этом аспекте использование экспериментальных моделей эпилепсии животных [3] вообще и, в особенности, животных, генетически детерминированных к судорожным реакциям [7,13] является целесообразным и основой для получения новой научной информации.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния беременности и послеродового периода на возникновение и развитие судорожных реакций в эксперименте.

Материал и методы. Эксперименты проводились согласно требованиям декларации по использованию и уходу за животными, принятой Институтом физиологии им. И.С. Бериташвили и Revised Guide for the Care and Use of Laboratory Animals - NIH GUIDE, 25(28), 1996, Хельсинки. Ввиду специфики исследования эксперименты проводили на крысах-самках, предварительно изолированных от самцов, весом 200-220 г (n=18). Животные содержались в стандартных условиях. Пищу и воду получали ad libitum.

Стальные (биполярные и униполярные) электроды вживляли в гиппокамп и в моторную кору головного мозга в условиях полного обезболивания под барбитуратовым (40 мг/кг) наркозом (n=8). Модель киндлинга [6,8]: спустя 7-10 дней после операции у самок крыс раздражали вентральный гиппокамп (-4,8 каудально от брегмы, 5,2 – латерально от средней линии, 6,5 – вертикально от твердой оболочки), 350-400 мА 40 раз с интервалами в 5 минут в течение одного дня. Для проверки становления эпилептического очага спустя 24 часа после окончания процедуры киндлинга, в течение II и

IV недель животным проводили 5 тестовых раздражений той же структуры с интервалами в 5 минут. Оценку состояния «киндлинга» производили электроэнцефалографическими (ЭЭГ) и поведенческими параметрами судорожной активности. Для оценки поведенческих проявлений судорог использовали шкалу Racine [10]: 0 – нормальное поведение, арест; 1 – встряхивание, клонус лицевых мышц; 2 – подкидывание головы, наклон зада; 3 – клонус передних лап; 4 – стойка на задних лапах, клонус передних лап; 5 – падение на бок или спину. В результате была получена модель с эпилептогенным очагом в головном мозге, что соответствует животной модели с темпоральной эпилепсией у человека.

После завершения процесса киндлинга животных спаривали с самцами. Беременность животных устанавливали с помощью мазка, а также методом пальпации. На II и III неделях гестации животным производили 5 тестовых раздражений гиппокампа с интервалами в 5 минут.

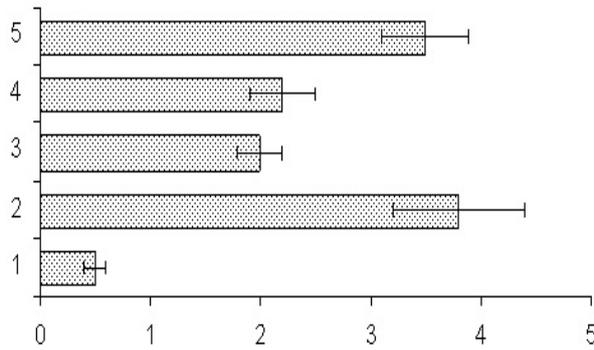
Животными, генетически детерминированными к конвульсивным судорожным реакциям, являются крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ) [7]. При однократном, сильном (90-110 dB) звуковом раздражении у этих животных развивается страх, т.н. дикий бег, после чего возникают тонические и/или клонические судороги. Вместе с тем, при многократном, повторном применении звуковых стимулов происходит увеличение продолжительности припадков и уменьшение скрытого периода проявления судорожных реакций [14].

Опыты также проведены на 10 взрослых крысах линии КМ. Для развития судорожных поведенческих реакций использовали стандартный настенный звонок (90 dB) продолжительностью 30 и 15 секунд. В опыты были включены животные, у которых в ответ на звуковое раздражение продолжительностью 30 секунд возникал дикий бег с последующими поведенческими судорожными реакциями спустя 20-25 секунд после подачи звукового раздражителя. Для получения аудиогенного киндлинга звуковые стимулы продолжительностью 15 секунд подавали два раза в день, утром (11.00) и вечером (17.00).

Полученные результаты статистически обрабатывали компьютерной программой ANOVA. Статистически достоверными считали различия при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. Эксперимент 1.

После завершения процесса киндлинга, спустя 24 часа, пороговое раздражение вентрального гиппокампа вызывало судорожную активность, которая длилась, в среднем, $88,2 \pm 5,6$ сек. По шкале Racine средние показатели поведенческой судорожной активности, в среднем, достигали уровня $3,72 \pm 0,2$ (рис. 1.2 и 2.2). Эпилептический очаг активности сохранялся спустя 2 и 4 недели.



Уровень судорожных поведенческих реакций

Рис. 1. Уровень поведенческих судорог в ответ на первые 5 стимулов во время процедуры киндлинга (1), до беременности (2), на второй неделе беременности (3), на третьей неделе беременности (4) и после родов (5)

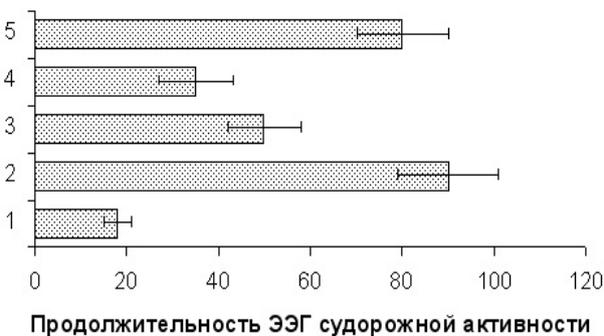


Рис. 2. Продолжительность (в секундах) электроэнцефалографических судорожных реакций в ответ на первые 5 стимулов во время процедуры киндлинга (1), до беременности (2), на второй неделе беременности (3), на третьей неделе беременности (4) и после родов (5)

Для оценки влияния сроков гестации на судорожную активность тестовые раздражения предъявляли на второй и третьей неделе беременности. Результаты опытов показали, что к концу второй недели беременности происходило резкое снижение продолжительности судорожной ЭЭГ активности (от $88,2 \pm 5,6$ сек. до $51,2 \pm 6,6$ сек.). В это же время поведенческая судорожная активность, в среднем, снижалась до уровня $1,96 \pm 0,4$ ($p < 0,01$) (рис 1.3 и 2.3). К концу 3 недели (рис 1.4 и 2.4) вышеупомянутая тенденция к снижению судорожной активности продолжалась. А именно, по сравнению с тестовыми раздражениями

продолжительность ЭЭГ судорожной активности снижалась с $88,2 \pm 5,6$ сек. до $34,2 \pm 7,2$ сек. ($p < 0,01$), а поведенческая судорожная активность - от $3,72 \pm 0,2$ до уровня $2,28 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

Эпилептическая активность значительно подавляется во время беременности (на II и III неделе). Данные изменения касаются как поведенческих проявлений судорожной активности, так и ЭЭГ эпилептической активности. Таким образом, беременность препятствует генерализации судорожной активности.

После родов продолжительность ЭЭГ судорожной активности увеличилась с $34,2 \pm 7,2$ сек. до $77,4 \pm 6,9$ сек. и достигла уровня активности, наблюдаемой у животных с темпоральной эпилепсией до беременности ($88,2 \pm 5,6$ сек.). Поведенческая судорожная активность также увеличивалась и достигала уровня до беременности (рис 1.5 и 2.5).

Эксперимент 2.

В этой серии экспериментов ($n=5$) на самках линии КМ устанавливали число звуковых стимулов для получения аудиогенного киндлинга. Вначале, в течение трех дней (одна стимуляция в день) животные получали звуковой раздражитель продолжительностью 30 секунд. Спустя 20-25 секунд у крыс развивался дикий бег с последующими судорожными реакциями. После этого, через 3-5 дней животные ежедневно, утром и вечером получали звуковые стимулы продолжительностью 15 секунд. На рисунке 3 показано, что после 12-14 применений звуковых стимулов у крыс развивались поведенческие судороги, которые проявлялись в течение всего наблюдаемого периода.

Во второй серии экспериментов ($n=5$), также как и в первой серии, крысы получали звуковое раздражение продолжительностью 30 секунд в течение трех дней (одна стимуляция в день), затем устанавливалась продолжительность поведенческих судорожных припадков, после чего, для установления развития аудиогенного киндлинга, животные получали звуковые раздражения (два раза в день) продолжительностью 15 секунд на II и III неделе беременности.

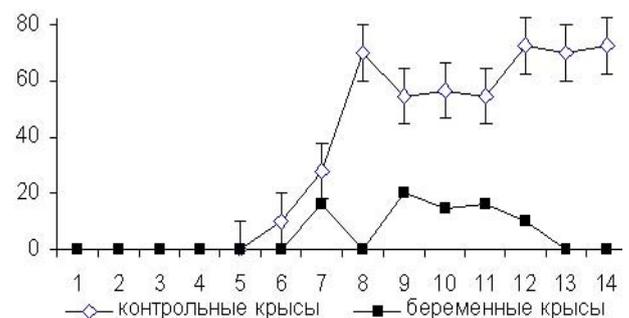


Рис. 3. Развитие аудиогенного киндлинга у беременных крыс, * - $p < 0,05$

Опыты показали, что у беременных крыс аудиогенный киндлинг в ответ на звуковое раздражение не развивается. В течение всего периода применения звуковых раздражителей поведенческие судороги возникали редко, и рекрутирование судорожных реакций отсутствовало (рис. 3).

Из проведенных экспериментов следует, что во время беременности затрудняется активация структур головного мозга, участвующих в развитии аудиогенного киндлинга при многократном применении звуковых раздражений.

На основе полученных данных можно предположить, что во время беременности происходит активация тех механизмов, которые, влияя на развитие и генерализацию судорожной активности, блокируют ее. В этой связи значительную роль, по всей вероятности, играет индекс эстроген/прогестерона, так как данные гормоны имеют разнонаправленное действие на судорожную активность.

Вышеуказанные исследования ЭЭГ и поведенческих коррелятов темпоральной эпилепсии подтверждают, что во время беременности повышение уровня прогестерона изменяет чувствительность, пластичность, плотность и экспрессию ГАМК-ергических рецепторов в некоторых корковых и лимбических структурах [12]. Под воздействием прогестерона увеличивается ГАМК-ергическая активность, что в различной степени подавляет эпилептическую картину [9].

Показано также, что фокальная микроинъекция ГАМК-А и ГАМК-Б агонистов в задние бугры четверохолмия вызывает блокирование судорожных реакций у крыс, детерминированных к аудиогенным судорогам [1,2]. Очевидно, изменение соотношения эстроген/прогестерона, и, как следствие, усиление активности ГАМК-ергических синапсов способствует блокированию эпилептических реакций во время беременности у крыс линии КМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. სამსეიშვილი, ი. ბილანიშვილი, მ. ბარბაქაძე, ბ. ხიზანიშვილი, ზ. ნანობაშვილი. ორსულობა: ჰიპერანდროგენული გინის დაცვა თუ რისკ-ფაქტორი? საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მაცნე. ბიომედიც. სერია 2013; 39(3-4):145-151.
2. Самсеишвили Н.Т., Биланишвили Т.Г., Ткешелашвили Д.А., Хизанишвили Н.А., Нанобашвили З.И. Влияние беременности на развитие и течение аудиогенных судорожных реакций у крыс. Известия АН Грузии. Серия биомедицины 2013; 39(1-2); 41-47.
3. Browning R.A., Banker M.L., Faingold C.L. Injections of noradrenergic and GABAergic agonists into the inferior colliculus: effects on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsy Res.* 1989; 4(1): 119-125.
4. Epps SA, Kahn AB, Ylmes PV, Boss-Williams KA, Weiss JM, Weinshenker D. Antidepressant and anticonvulsant

- effects of exercise in rat model of epilepsy and depression comorbidity. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(1): 47-52.
5. Faingold C.L., Marczyk M.J., Casebeer D.I., Raudall M.E., Arneric S.P., Browning R.A. GABA in the inferior colliculus plays a critical role in control of audiogenic seizures *Brain Res.* 1994; 640(1): 40-47.
6. Fisher R.S. Animal models of the epilepsies. *Brain Res. Rev.* 1989; 14(2): 245-278.
7. Frye CA. Hormonal influences on seizures: basic neurobiology. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83: 27-77.
8. Garcia-Cairasco N., Sabhatini R. Possible interaction between the inferior colliculus and the substantia nigra in audiogenic seizures in Wistar rats. *Physiol. Behav.* 1991; 5(3): 421-427.
9. Goddard G.V., McIntyre C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation *Exp. Neurol.* 1969; 25(3): 295-330.
10. Hirst JJ, Kelleher MA, Walker DW, Palliser YR. Neuroactive steroids un pregnancy: Key regulatory and protective roles in the foetal brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 10.
11. Krushinsky L.V., Molodkina L.N., Fless D.A., Dobrokhotova L.P., Steshenko A.P., Semiokhina A., Zorina Z.A. and Romanova L.G. The functional state of the brain during sonic stimulation. In: Welch B.L. and Welch A.S. (eds.), *Physiological effects of noise.* New-York: Plenum Press; 1970: 151-158.
12. Moritomo K., Fahnertock M., Racine R. Kindling and status epilepticus models of epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 2003; 73: 1-60.
13. Nanobashvili Z.I., Chachua T.R., Nanobashvili A.Z., Bilanishvili I.G., Lindvall O., Kokaia Z.G. Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. *Experimental Neurology* 2003; 181(1): 224-230.
14. Racine R. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 1972; 32: 281-294.
15. Reddy P. Kim H. and Rogawski M. Neurosteroid withdrawal model of Progesterone catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42:328-336.
16. Reddy D., Rogawski M. Enhanced anticonvulsant activity of neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 337-344.
17. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, PennellPB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(1): 13-18.
18. Sanna E, Mostallino MC, Murru L, Carta M, Talani G, Zucca S, Mura ML, Maciocco E, Biggio G. Changes in expression and function of extrasynaptic GABA receptors in the rat hippocampus during pregnancy and after delivery. *J Neurosci.* 2009; 29(6): 1755-65.
19. Vergnes M., Marescaux C., Miccheletti G., Reis J., Depaulis A., Bumbach I., Waster J.M. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized nonconvulsive epilepsy *Neurosci. Lett.* 1982; 33(1): 97-101.
20. Voraes M.F., Galvis-Alonso O.Y., Garcia-Cairasco N. Audiogenic kindling in the wistar rat: a potential model for recruitment of limbic structures *Epilepsy Res.* 2003; 39(3): 251-259.

SUMMARY

THE IMPACT OF PREGNANCY AND POSTNATAL PERIOD ON THE DEVELOPMENT OF GENERALIZED CONVULSIVE ACTIVITY IN EXPERIMENT

**Samseishvili N., Bilanishvili I., Surmava A.,
Khizanishvili N., Nanobashvili Z.**

*I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi,
Georgia*

Interrelation between pregnancy and epilepsy is one of the pressing problems of current neurology. Those mechanisms, which suppress or amplify the seizure reactions in pregnancy, have not been yet determined experimentally.

The goal of present work was investigation of impact of gestation and the postpartum period on initiation and development of convulsive reactions in the experimental animal model.

Epileptic reactions were significantly suppressed during gestation (2 and 3 weeks). The data showed changes in behavioral reactions and EEG seizure activity.

In the period of gestation the development of audiogenic kindling in response to repetitive acoustic stimulation is markedly reduced. This indicates the strengthening of inhibitory processes in the brain. It is supposed that in the period of gestation in rats with genetically determined audiogenic seizures excess of sexual hormones and enhancement of GABA-ergic transmission causes marked reduction of development of audiogenic kindling.

Keywords: convulsive reactions, audiogenic kindling, gestation, postpartum period, rats.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА НА РАЗВИТИЕ И ГЕНЕРАЛИЗАЦИЮ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Самсеишвили Н.Т., Биланишвили И.Г., Сурмава А.Г.,
Хизанишвили Н.А., Нанобашвили З.И.**

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Взаимосвязь между судорожными припадками и беременностью является одной из актуальных проблем неврологии и репродуктивной медицины. Механизмы влияния беременности на протекание эпилептических проявлений изучены недостаточно.

Цель исследования - определение влияния беременности и послеродового периода на возникновение и развитие судорожных реакций в эксперименте.

Эксперименты проведены на крысах-самках, предварительно изолированных от самцов, весом 200-220 г (n=18). Животные содержались в стандартных условиях. Пищу и воду получали ad libitum.

Стальные (биполярные и униполярные) электроды вживляли в гиппокамп и в моторную кору головного мозга в условиях полного обезболивания под барбитуральным (40 мг/кг) наркозом. Для проверки становления эпилептического очага спустя 24 часа после окончания процедуры киндлинга, в течение II и IV недель животным проводили 5 тестовых раздражений с интервалами в 5 минут. Оценку состояния «киндлинга» производили электроэнцефалографическими (ЭЭГ) и поведенческими параметрами судорожной активности. Для оценки поведенческих вывлений судорог использовали шкалу Racine.

После завершения процесса киндлинга животных спаривали с самцами. Беременность животных устанавливали с помощью мазка, а также методом пальпации. На II и III неделе гестации животным производили 5 тестовых раздражений гиппокампа с интервалами в 5 минут.

Установлено, что эпилептическая активность значительно подавляется во время беременности (на II и III неделе); изменения касаются как поведенческих проявлений судорожной активности, так и ЭЭГ параметров эпилептической активности.

На основе полученных данных следует предположить, что во время беременности происходит активация тех механизмов, которые, влияя на развитие и генерализацию судорожной активности, блокируют ее. В этой связи значительную роль, по всей вероятности, играет индекс эстроген/прогестерона, так как данные гормоны имеют разнонаправленное действие на судорожную активность.

რეზიუმე

მაკეობისა და მშობიარობის შემდგომი პერიოდის გავლენა კრუნხვითი აქტივობის განვითარებასა და გენერალიზაციაზე ექსპერიმენტში

ნ. სამსეიშვილი, ი. ბილანიშვილი, ა. სურმავა,
ზ. ხიზანიშვილი, ზ. ნანობაშვილი

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

კრუნხვით შეტევებსა და ორსულობას შორის კავშირი ნევროლოგიისა და რეპროდუქციული მედიცინის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა.

ეპილექსიური გამოვლინებების მიმდინარეობაზე ორსულობის გავლენის მექანიზმები არასაკმარისადაა შესწავლილი.

გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა მაკეობისა და მშობიარობის შემდგომი პერიოდის გავლენის შეფასება კრუნხვითი რეაქციების აღმოცენებასა და განვითარებაზე ექსპერიმენტში.

ექსპერიმენტები ჩატარდა 200-220 გრ მასის, მამრებისაგან წინასწარ იზოლირებულ მდედრ ვირთაგებზე (n=18). ცხოველები იმყოფებოდნენ სტანდარტულ პირობებში, საკვებს და წყალს იღებდნენ ad libitum.

ფოლადის ელექტროდები (ბი- და უნიპოლარული) ინერგებოდა ჰიპოკამპსა და თავის ტვინის მოტორულ ქერქში ბარბიტურალური ნარკოზით (40 მგ/კგ) სრული გაუტკივარების პირობებში. ეპილექსიური კერის შემოწმებისათვის კინდლინგის პროცედურის დასრულებიდან 24 საათის შემდეგ II და IV კვირის განმავლობაში ცხოველებს უტარდებოდა 5 ტესტური გალიზიანება 5-წუთიანი ინტერვალით. კინდლინგის მდგომარეობა ფასდებოდა კრუნხვითი აქტივობის ელექტროენცეფა-

ლოგრაფიული (ეეგ) და ქცევითი პარამეტრებით. კრუნხვების ქცევითი გამოვლინებების შეფასებისათვის გამოიყენებოდა Racine-ის შკალა.

კინდლინგის პროცედურის დასრულების შემდეგ მდედრი ვირთაგები წყვილდებოდნენ მამრებთან. ცხოველების მაკეობა დგინდებოდა ნაცხით და პალპაციის მეთოდით. გესტაციის II და III კვირაში ტარდებოდა ჰიპოკამპის 5 ტესტური გალიზიანება 5-წუთიანი ინტერვალით.

დადგენილია, რომ მაკეობის II და III კვირაში ეპილექსიური აქტივობა მნიშვნელოვნად ითრგუნება, რაც გამოიხატება კრუნხვითი აქტივობის ქცევითი გამოვლინებების და ეპილექსიური აქტივობის ეეგ-ული გამოვლინებების ცვლილებებით.

მიღებული შედეგები იძლევა იმის ვარაუდის საფუძველს, რომ ორსულობის დროს აქტიურდება მექანიზმები, რომლებიც ბლოკავენ კრუნხვითი აქტივობის აღმოცენებასა და გენერალიზაციას. ამ მიმართებით მნიშვნელოვანი როლი უნდა მიეკუთვნოს ესტროგენ/პროგესტერონის ინდექსს, ვინაიდან ეს ჰორმონები კრუნხვით აქტივობაზე ურთიერთსაწინააღმდეგო მოქმედებას ავლენენ.

LASER INDUCED FLUORESCENCE SPECTROSCOPY FOR DETECTION OF ERLIKH ADENOCARCINOMA (A PILOT STUDY)

Gogilashvili K., Zurmukhtashvili M., Tsiclauri M., Imnadze I., Amiranashvili I.

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

The differential diagnostics of oral mucosa diseases is one of the most difficult problems in dentistry. These diseases are diagnosed precise only in 30-35% of cases. The difficulty is caused by variety of clinical forms and similarity of clinical appearances; by unclear ethio-pathogenesis; by changing clinical appearance depending on internal and external factors etc. [1,5].

In the recent time, implementation of modern diagnostic methods gave us opportunity to review the knowledge about oral mucosa diseases and to discuss them from the molecular point of view. Such examination methods are extremely important in diagnostics of oral mucosa diseases with similar clinical appearance [3].

Today, the diagnostics of oral mucosa diseases is based on laboratory methods (on general clinical, as well as on advanced biochemical and morphological methods). The evaluation of microscopic structure of different objects in oral cavity (cytology, biopsy and bacteriological analysis) makes possible to determine the morphology and bacteriology of lesions, as well as to identify the qualitative changes in oral mucosa cells [9,10].

Modern diagnostic methods require some costs and time. Because of that it will be very useful to develop and implement the new diagnostic method, which will give us possibility to make precise diagnosis in short time.

Current diagnostic methods, including computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and endoscopic ultrasound (EUS), have not been able to provide accurate diagnosis in early stage disease, either by failing to identify small lesions or accurately differentiating masses as adenoma or cancer [2,7]. On the other hand, optical spectroscopic techniques examine different types of light-tissue interactions and provide biochemical and morphological information that can be used to characterize changes that take place as tissues become diseased. The combined use of intrinsic fluorescence, diffuse reflectance and light scattering spectroscopy yields complementary information which can be used to detect even precancers [4,8].

The aim of our study was to evaluate the effectiveness of laser examination in diagnose of oral mucosa tumors. This method gives us possibility of precise diagnostic in just few minutes.

Materials and methods. *In vivo tumor model.* Experiment was performed in 10 laboratory mice with weight 25-35gr under general inhalational anesthesia with Diethyl ether. 944 Panc-mice epithelial cell carcinoma cells were grown in DMEM medium supplemented with 10% fetal calf serum (FCS), penicillin and streptomycin (0.5%/0.5%). Cells were maintained at 37°C in a humid chamber with 5% CO₂ and 95% air atmosphere. Cell suspension 1x10⁶ cells in 50 µl PBS were injected into the buccal submucosal layer of the oral cavity of mice using a needle. In control group were healthy/intact mice (n=10).

After 3 weeks, animals were sacrificed. Grown orthotopic tumors were observed and photos were taken. The tumor resections to healthy tissues were performed and samples were preserved in formaldehyde for further analyses.

Morphology of OSCC tissues. To study the morphology of oral cancer the Hematoxylin-Eosin staining and microscopy was used. First we studied morphology of the healthy/control mouse oral cavity, which has visualized the normally arranged different tissue layers, structure of mucosa and sub mucosal layers. "Keratin nests" and squamous cell islets were well structured.

The study of cancer tissue morphology displayed invasive cancer cells developed in mucosa and submucosa layers of the oral cavity, which peripherally demonstrated growth into the mouth tissue structures. Orthotopic tumor tissues consisted of lowly differentiated, polymorphic cells, creating homogenic parenchyma, which was characterized with sarcomatoid pattern of growth and was partly encapsulated with connective tissue. Remarkably we also observed strong local inflammatory cell infiltration at the peripheral parts of the cancer tissues.

Proliferation activity of orthotopic OSCC tissues. To analyze proliferation of the *in vivo* grown tumors, we carried

out immunohistochemistry experiments using anti-Ki67 antibody. Ki67 is proliferation marker and its expression only occurs in mitotic phase in cell. Experiment has shown moderate proliferation activity, which was demonstrated by brown staining of cell nucleus.

Vascularisation of OSCC tissues. To analyze the neovascularisation of the OSCC tissues, we utilized immunohistochemistry assay using anti-CD31 antibody. Anti-CD31 is an endothelial cell marker and its expression is observed in all types of vessels. We have identified weak expression of CD31 in the cancer tissue parenchyma, that indicates the weak development of vascular architecture in model squamous cell carcinoma.

Laser induced fluorescence spectroscopy. The laser induced fluorescence spectra were obtained by following method. Samples in spectroscopic quartz tubes were exposed to 337 nm 10 ns pulses from a nitrogen laser at a repetition rate of 100 Hz. The energy per pulse was 0.04 mJ. The beam was focused into a spot 100 µm in diameter at the front surface of the solid tissue chunk. For driving the laser beam sample was fixed on the translation stage with micrometric travel. Fluorescent emission was collected from the radiating surface spot by a system of lenses and focused on the entrance slit of a Oriel LineSpec CCD array spectrometer with an MS125TM spectrograph and data acquisition and control software. Emission and reflected spectra recorded from 370 to 530 nm were displayed on a PC monitor and stored as data files. About 2,000 measurements were made per spot per sample in these experiments. All measured spectral data were background subtracted and corrected for the spectral instrument response. All fluorescence spectra were then normalized by setting the peak intensity value at 475 nm wavelength to unity. For each tissue type, mean spectra were calculated from these normalized data.

In our experiments a great deal of absorbed radiation energy transforms into heat increasing the sample temperature by approximately 1 K during each sample measurement [6]. Thus the temperature increment in the scanning mode did not affect the spectral measurements. This was also confirmed by the reproducibility of the obtained spectra by repeated measurements at the different points of tissue surface at different times.

Results and their discussion To create the model of malignant tumor growth in mouse we implanted in the buccal oral mucosa 1x10⁶ cells of malignant tumor - Ehrlich adenocarcinoma.

Ehrlich adenocarcinoma (nondifferentiated, epithelic) is taken from mouse breast cancer tissues. It is similar to tumors developed in human organism and sensitive to chemotherapy, is characterized with rapid proliferation. By transplantation in animals tumor growth in 100%, undergoes no regression and has no tumor-specific transplanta-

tion antigen - TSTA. Virulence grows by repassage while proliferation speed increases progressively.

The tumor tissue develops in 4-6 days after transplantation (it depends on the quantity of transplanted cells). The average life time of animals is 35-40 days.

The plot in Fig.1. shows the laser induced fluorescence spectra of reference tissue sample. Reference sample contained modeled tissues of cancer as well as adjacent (healthy) tissues. There is a clear difference in the fluorescence spectra of cancer area and healthy tissues, which enables the characterization of oral mucosa and identification of adenocarcinoma according to these fluorescence spectra.

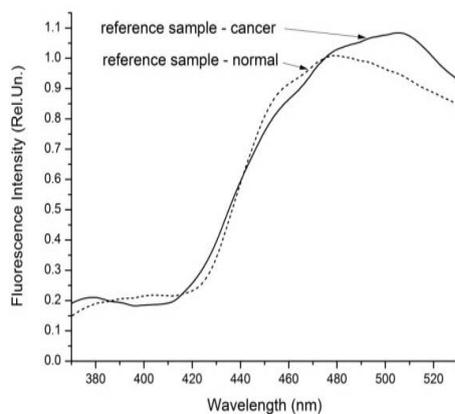


Fig. 1. Fluorescence spectra normalized to unity at 475 nm from reference and cancer tissue samples

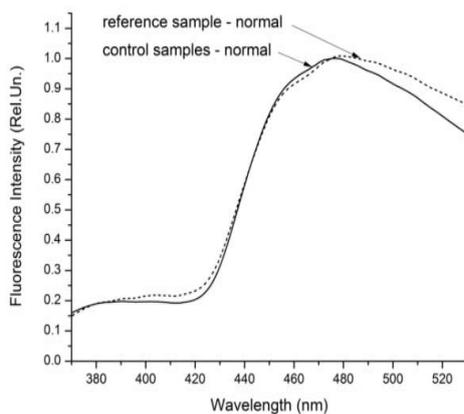


Fig. 2. Fluorescence spectra normalized to unity at 475 nm from reference normal and control normal tissue samples

The plot in Fig. 2 shows the averaged laser induced fluorescence spectrum of 50 areas in control sample. Considering this spectrum to reference spectrum (Fig. 1) clearly shows their identity. This confirms the ability of spectroscopy method to identify the normal oral mucosa.

For detection of cancer areas, in basic sample 90 areas were examined. Recorded spectra are divided into two groups. The averaged spectra for each group are shown on Fig. 3. As the figure shows one spectrum complies with the spectrum of adjacent tissue when the other complies to the spectrum of adenocarcinoma (Fig.1, 2). It must be mentioned that in 25% of 90 areas we detected adenocarcinoma. This result fully agrees with the data from literature [1].

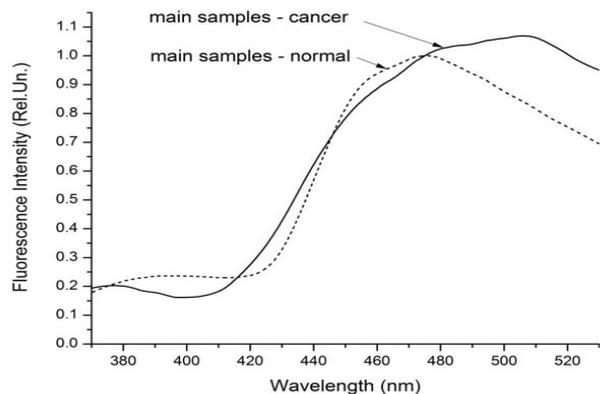


Fig. 3. Fluorescence spectra normalized to unity at 475 nm from normal normal and main cancer tissue samples

Conclusion. Our pilot survey has shown the efficacy of using LIF-spectroscopy for diagnostic oral mucosa pathology.

Acknowledgements. The authors are grateful to Dr. Z. Melikishvili, Dr. T. Medoidze and Dr. Z. Jaliashvili from the Institute of Cybernetics of the Georgian Technical University, for their assistance in this study.

REFERENCES

1. Borisova E, Uzunov T, Avramov L. Laser-induced auto-fluorescence study of caries model in vitro. *Lasers Med Sci.* 2006; 21(1):34-41.
2. Chandra M., Scheiman J., Heidt D., Simeone D., McKenna B., Mycek M-A. Probing pancreatic disease using tissue optical spectroscopy. *J. Biomed. Opt.* 2007; 12-3.
3. Danilevski N. Oral mucosa diseases, 2001.
4. Georgakoudi I. The color of cancer. *J. Luminescence* 2006; 75-83, 119-120.
5. Izakovičová L., Fassmann H.A. University textbook of oral mucosal diseases. Masaryk University in Brno, Faculty of Medicine: 2003.
6. Jaliashvili Z.V., Medoidze T.D., Ramsden J.J., Melikishvili Z.G. Laser Induced Fluorescence Model of Human Goiter. *Laser Phys. Lett.* 2008; 5:217-219.
7. König K. Clinical multiphoton tomography. *J. Biophoton.* 2008; 1: 13-23.
8. Šćepanović O.R., Volynskaya Z., Kong C.-R., Luis H., Galindo L.H., Dasari R.R., Feld M.S. A multimodal spectroscopy system for real-time disease diagnosis. *Rev. Sci. Instrum.* 2009; 80: 43-103.

9. Slezák R, Kopecký O, Krejsek J. Recidivující afty (Recurrent aphthae). Praha: Galén; 2000.

10. Wotke J. Patologie orofaciální oblasti (The pathology of the orofacial region). Praha: Grada Avicenum; 2001.

SUMMARY

LASER INDUCED FLUORESCENCE SPECTROSCOPY FOR DETECTION OF ERLIKH ADENOCARCINOMA (A PILOT STUDY)

Gogilashvili K., Zurmukhtashvili M., Tsiclauri M., Imnadze I., Amiranashvili I.

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

Current diagnostic methods, including computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and endoscopic ultrasound (EUS), have not been able to provide accurate diagnosis in early stage disease, either by failing to identify small lesions or accurately differentiating masses as adenoma or cancer. On the other hand, optical spectroscopic techniques examine different types of light-tissue interactions and provide biochemical and morphological information that can be used to characterize changes that take place as tissues become diseased. The combined use of intrinsic fluorescence, diffuse reflectance and light scattering spectroscopy yields complementary information which can be used to detect even precancers. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of laser examination in diagnose of oral mucosa tumors. This method gives us possibility of precise diagnostic in just few minutes.

Our pilot survey has shown the efficacy of using laser induced fluorescence (LIF) spectroscopy for diagnostic oral mucosa pathology.

Keywords: Ehrlich adenocarcinoma, oral mucosa tumors, laser examination, diagnose.

РЕЗЮМЕ

ЛАЗЕР-ИНДУЦИРОВАННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМЫ ЭРЛИХА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Гогилашвили К.Т., Зурмухташвили М.М., Циклаური М.З., Имнадзе И.М., Амиранашвили И.Дж.

Государственный университет Илии, Научно-исследовательский институт медицины, Тбилиси, Грузия

Современные методы диагностики, в том числе компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и эндоскопическое ультразвуковое исследование не в

состоянии обеспечить точный диагноз на ранней стадии заболевания и определить небольшие повреждения или точно дифференцировать такие массы, как аденома или рак. С другой стороны, оптические спектроскопические методы исследуют различные типы взаимодействий свет-ткань и дают биохимическую и морфологическую информацию, которая может быть использована для характеристики изменений, которые происходят в больных тканях. Комбинированное использование интринзической флуоресценции, диффузного отражения света и спектроскопии рассеяния дает дополнительную информацию, которая может быть использована для обнаружения даже предраковых поражений.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности лазерной диагностики опухолей слизистой оболочки. Этот метод позволяет точно диагностировать опухоль всего за несколько минут.

Пилотное обследование, проведенное авторами, показало эффективность применения лазер-индуцированной флуоресцентной спектроскопии для диагностики патологии слизистой оболочки полости рта.

რეზიუმე

ლაზერით ინდუცირებული ფლუორესცენტული სპექტროსკოპიის გამოყენება ერლიხის ადენომის აღმოსაჩენად (პილოტური კვლევა)

ქ. გოგილაშვილი, მ. ზურმუხტაშვილი, მ. წიკლაური, ი. იმნაძე, ი. ამირანაშვილი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

თანამადროვე კვლევის მეთოდები - კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა და ენდოსკოპიური ულტრაბგერითი გამოკვლევა ყოველთვის არ იძლევა დაავადების ადრეულ ეტაპზე გამოვლენის საშუალებას. მათი მეშვეობით შეუძლებელია მცირე ზომის დაზიანებების იდენტიფიცირება. ოპტიკური სპექტროსკოპია კი იკვლევს სინათლე-ქსოვილის ურთიერთქმედების სხვადასხვა სახეს და იძლევა ბიოქიმიურ და მორფოლოგიურ ინფორმაციას, რომლის გამოყენებაც შესაძლებელია დაავადებულ ქსოვილებში მიმდინარე ცვლილებების დახასიათებისათვის. ფლუორესცენციის დიფუზიური არეკვლისა და სინათლის გაბნევის სპექტროსკოპიის კომბინირებული გამოყენება იძლევა ინფორმაციას, რომლის გამოყენება შეიძლება კიბოსწინარე დაავადებების აღმოჩენისათვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის სიმსივნეთა აღმოჩენაში

ლაზერული გამოკვლევის ეფექტურობის შეფასება. ეს მეთოდი სულ რამდენიმე წუთში ზუსტი დიაგნოსტიკის საშუალებას იძლევა. ჩატარებულმა პილოტურმა კვლევამ აჩვენა

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის პათოლოგიის დიაგნოსტიკის მიზნით ლაზერით ინდუცირებული ფლუორესცენტული სპექტროსკოპიის გამოყენების ეფექტურობა.

РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

Логоша А.И., Слисаренко А.В., Огиенко М.Н., Бумейстер В.И., Приходько О.А.

Медицинский институт Сумского государственного университета, Сумы, Украина

В последнее время отмечается увеличение пациентов с патологией костно-мышечной системы [5]. В этой связи Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила первое десятилетие XXI века «Декадой заболеваний костей и суставов». Правительства многих стран мира поддержали эту акцию и внедрили комплекс мер по снижению данной патологии.

В структуре первичной инвалидности болезни костно-мышечной системы в России все годы XXI века стойко занимают 3 место [2,6]. Отмечается стойкий рост уровня инвалидности вследствие этого класса болезней, что подчеркивает их медико-социальную значимость [6].

Более 1,2 миллиона человек во всем мире погибают ежегодно в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) и еще 20-50 миллионов получают травмы. Более 90% случаев смерти в результате ДТП в мире происходят в странах с низким и средним уровнями доходов. Почти половина случаев смерти в результате ДТП в мире приходится на долю пешеходов, велосипедистов и мотоциклистов [9].

В Германии, в течение года, около 8 000 человек поступают в больницу с диагнозом «политравма». Летальность у таких больных равна 13-34%, и травма, как причина смерти, занимает первое место в возрастной группе до 40 лет. Прогнозы реанимации после тяжелых травм неудовлетворительны. Несмотря на первоначальный успех реанимационных мероприятий, примерно в 18-32% всех случаев пациенты умирают в фазе шока. В 0-4% случаев отмечена успешная реанимация при травматическом шоке [8]. По данным разных авторов

средний возраст пациента с политравмой составляет до 38,5 лет [1,3,7].

Целью исследования явилось изучение репаративной регенерации костей в условиях дегидратационных нарушений организма.

Материал и методы. С целью изучения репаративной регенерации костей в условиях дегидратационных нарушений организма проведены экспериментальные исследования на 72 белых лабораторных крысах-самцах молодого возраста.

Исследования проводили в одинаковых для всех серий экспериментов условиях в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных, утвержденными I Национальным конгрессом по биоэтике» (Киев, 2001). Проводилось ежедневное наблюдение за поведением и общим состоянием животных.

По показателю водного дефицита различают три степени дегидратации: легкую (дефицит воды достигает 2-5%), среднюю (5-10%) и тяжелую (больше 10%). Для эксперимента мы использовали животных с тяжелой степенью обезвоживания.

Соответственно экспериментальной модели все животные были разделены на следующие серии и группы:

I СЕРИЯ – контрольная: в условиях стерильной операционной под эфирным ингаляционным наркозом наносился дырчатый дефект большеберцовой кости стоматологическим бором диаметром 1,2 мм на гра-

нище проксимальной и центральной трети медиальной поверхности диафиза. Операционную рану закрывали кожным швом, животных выводили из наркоза и содержали в стационарных условиях вивария. Крысы находились на общем рационе вивария и были разделены по срокам исследования соответственно стадиям репаративного остеогенеза [4].

II СЕРИЯ – экспериментальная, животные которой были разделены на три группы в зависимости от вида дегидратации.

Крысам первой группы моделировалась общая дегидратация тяжелой степени путем содержания животных на полностью безводной диете на протяжении 10 дней. В качестве еды они получали гранулированный комбикорм.

Животным второй группы моделировалось клеточное обезвоживание тяжелой степени. В качестве питья крысы получали 1,5% гипертонический раствор пищевой соли, а как еду – гранулированный комбикорм. Тяжелая степень обезвоживания достигалась через 28-30 дней эксперимента.

Животные третьей группы – это крысы со смоделированным внеклеточным обезвоживанием организма тяжелой степени, которое достигалось пребыванием их в течение трех месяцев на бессолевой диете, а водный рацион составлял бидистиллированную воду с добавлением диуретика (лазикс).

Животным всех экспериментальных серий наносили травму большеберцовой кости по достижению соответствующей степени обезвоживания и переводили на обычный питьевой и пищевой рацион.

По завершении срока опыта декапитацию крыс проводили под эфирным наркозом через 3, 15 и 24 суток после операции в соответствии со стадиями репаративного остеогенеза [4]. После выведения крыс из эксперимента у них забирались большеберцовые кости.

Структурно-метаболическое проявление репаративного остеогенеза изучали с помощью нижеприведенных методов исследования.

Гистологическое исследование участка дефекта. Для приготовления гистологических препаратов выделяли место костной мозоли, которое фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили декальцинирование в растворе трилона Б в течение двух месяцев, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 10-12 мкм и окрашивали их гематоксилин - эозином и по Романовскому-Гимзе. Полученные препараты изучали с помощью светового

микроскопа “OLIMPUS”. Изображения хранили на винчестере со следующей печатью цветных иллюстраций.

Морфометрия гистологических препаратов. Морфометрические исследования проводили с помощью компьютерных программ “Видео Тест 5,0” и “Видео размер 5,0”. Через 3 дня после нанесения дефекта изучался клеточный состав регенерата в виде процента отдельных популяций клеток от их общего количества в участке дефекта. Проводился подсчет фибробластов, макрофагов, лимфоцитов, плазмочитов, нейтрофилов и малодифференцированных клеток (МДК).

В гистологических препаратах, полученных в дальнейшие сроки репаративного остеогенеза, определяли процентное содержание грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой костной ткани. Измеряли толщину костных трабекул на периферии и в центральном участке дефекта, а также общую площадь сосудов в регенерате и средний диаметр сосудов регенерата.

Результаты и их обсуждение. В группе интактных животных на 3 сутки эксперимента происходит формирование гематомы, которая в последующем подвергается перестройке. Основным компонентом этого периода в дефекте является незрелая грануляционная ткань с низкой плотностью клеток, которая окружает и пронизывает область гематомы, что визуально подтверждает процесс гиперемии с расширенными застойными капиллярами. Визуализируется большое количество разнокалиберных капилляров, которые берут начало от неповрежденных сосудов и прорастают в направлении участка перелома. Наблюдаются небольшие островки, на которых обнаруживаются нити фибрина, эритроциты и разрушенные лейкоциты. Все это является следствием посттравматической гематомы. Микроскопически визуализируется граница, которая отделяет зону дефекта кости от самой материнской кости.

Гистоморфометрия препаратов данного периода исследования свидетельствует о неоднородности клеточного состава регенерата. Среди клеток преобладали фибробласты и лимфоциты, количество которых составило $33,40 \pm 0,12\%$ и $24,90 \pm 0,21\%$. Процентное содержание макрофагов составило $12,60 \pm 0,07\%$, малодифференцированных клеток - $9,50 \pm 0,23\%$, нейтрофилов и плазмочитов - $11,80 \pm 0,05\%$ и $17,8 \pm 0,04\%$ соответственно.

На 3 сутки после нанесения травмы при общем и клеточном обезвоживании, дефект заполнен гематомой, которая состоит из элементов крови, осколков травмированной кости, нитей фибрина, некротизированных тканей и клеток (рис. 1). По краям дефекта начинает образовываться грануляционная ткань путем замещения гематомы. Происходит изменение клеточного со-

става регенерата: как при общей, так и при клеточной дегидратации уменьшается количество фибробластов на 7,46% ($p \leq 0,05$) и 17,17% ($p \leq 0,05$), макрофагов на 7,90% ($p \leq 0,05$) и 14,79% ($p \leq 0,05$), и увеличивается содержание лимфоцитов на 2,42% ($p \leq 0,05$) и 9,43% ($p \leq 0,05$), нейтрофилов - на 22,76% ($p \leq 0,05$) и 5,06% ($p \leq 0,05$), плазмоцитов - на 10,98% ($p \leq 0,05$) и 12,14% ($p \leq 0,05$), соответственно.

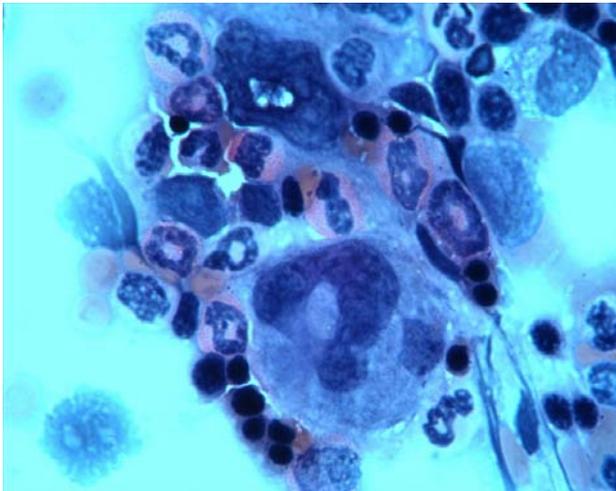


Рис. 1. Регенерат большеберцовой кости крысы на 3 сутки после нанесения травмы в условиях общей дегидратации тяжелой степени. Окраска гематоксилин-эозин. Х400

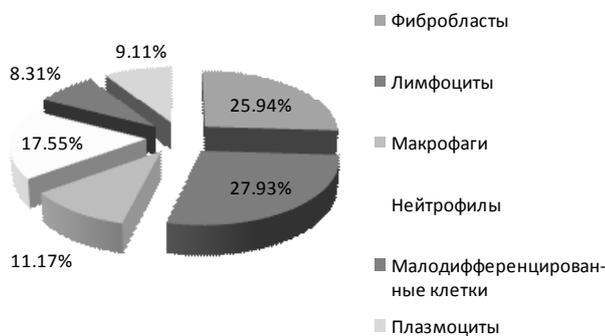


Рис. 2. Клеточный состав регенерата на 3 сутки репаративного остеогенеза при тяжелой степени внеклеточного обезвоживания

Тяжелая степень внеклеточного обезвоживания имеет сравнительно более выраженное влияние на протекание репаративных процессов. В регенерате мы отмечаем более значительное увеличение площади гематомы, которая ухудшает процессы остеогенеза зоны перелома. В клеточном составе гематомы наблюдается более выраженное в сравнении с предыдущими группами и контролем уменьшение количества фибробластов - на 22,37% ($p \leq 0,05$), а макрофагов - на 11,32% ($p \leq 0,05$). При этом увеличивается количество лимфоцитов на 12,17% ($p \leq 0,01$), плазмоцитов - на 16,81% ($p \leq 0,05$) и, особенно, нейтрофилов - на 48,72% ($p \leq 0,05$) (рис.

2). Угнетение фибробластного и макрофагального дифферонов более значительно в сравнении с общим и клеточным обезвоживанием и, по всей вероятности, ухудшит корость и качество репаративных процессов в дальнейшем.

С последовательным образованием сосудов, на 15 сутки у контрольных животных, наряду с фиброретикулярной тканью формируются костные пластинки, которые окрашиваются неравномерно и менее интенсивно, чем поврежденная кость. В дальнейшем новообразованные костные трабекулы поддаются минерализации, и при этом в зоне, где процессы оссификации наиболее выражены, наблюдается более значительное развитие сосудов.

Доминирующей тканью регенерата является фиброретикулярная ткань, количество которой уменьшается по сравнению с ранними периодами и грубоволокнистая костная ткань, которая заменяет фиброретикулярную ткань регенерата. Их процентное содержание составляет $24,98 \pm 0,17\%$ и $37,03 \pm 0,19\%$ соответственно. Ширина трабекул грубоволокнистой ткани в периферических отделах равна $9,31 \pm 0,07$ мкм, в центральных отделах регенерата - $24,13 \pm 0,02$ мкм.

В этот период начинает формироваться пластинчатая костная ткань, которая образуется преимущественно со стороны периоста. При гистологическом исследовании данной ткани определяются одиночные первичные остеоны с кровеносными сосудами в центре, количество которых составляет $10,73 \pm 0,04\%$. В этот период происходят изменения в сосудистом компоненте регенерата, характеризующиеся наличием артериол с увеличенным, по сравнению с предыдущим термином, просветом на фоне общего уменьшения количества сосудов, общая площадь которых составляет $468,18 \pm 1,86$ мкм².

Тяжелая степень общей дегидратации на 15 сутки эксперимента характеризуется незначительным увеличением по сравнению с контрольными крысами фиброретикулярной ткани на 0,73%, уменьшением площади грубоволокнистой и пластинчатой ткани на 15,47% ($p \leq 0,05$) и 15,26% ($p \leq 0,05$) соответственно. Толщина трабекул уменьшается в центре регенерата на 16,72% ($p \leq 0,05$), а на периферии - на 15,28% ($p \leq 0,05$). Средний диаметр сосудов и их площадь на 17,29% ($p \leq 0,05$) и 15,2% ($p \leq 0,05$) меньше, чем у интактных крыс.

При клеточной дегидратации в данный термин исследования в области дефекта наблюдаются истонченные костные балки, на поверхности которых встречаются единичные остеобласты, а пространство между трабекулами заполнено большей частью фиброретикулярной тканью, небольшим количеством красного костного мозга и грануляционной тканью, которая отсутствует в соответствующей стадии репаративного остеогенеза

у контрольной группы животных. Процентные показатели площади фиброретикулярной ткани выше контрольных показателей на 8,83% ($p \leq 0,05$), а грануляционной ткани составляют $6,12 \pm 0,13\%$ ($p \leq 0,05$). Площадь пластинчатой и грубоволокнистой костной ткани снижена по сравнению с контролем на 15,46% ($p \leq 0,05$) и 16,14% ($p \leq 0,05$) соответственно.

На 15 сутки репаративных процессов при внеклеточном обезвоживании зона регенерата заполнена фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой костной тканью, площадь которых уменьшается на 2,34% ($p \leq 0,05$), 15,73% ($p \leq 0,05$) и 18,17% ($p \leq 0,05$) соответственно, в сравнении с контрольными животными. Волокна грубоволокнистой костной ткани местами теряют упорядоченную пространственную ориентацию, значительное количество волокон имеют мелкопетлистое строение (рис. 3).

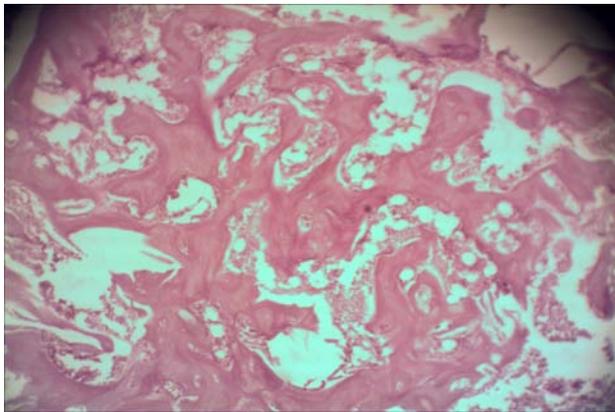


Рис. 3. Регенерат большеберцовой кости крысы на 15 сутки после перелома в условиях внеклеточной дегидратации тяжелой степени. Окраска гематоксилин-эозин. X200

Наблюдается замедление формирования пластинчатой костной ткани, при изучении которой выявлено наличие незрелых остеонов и уменьшение количества остеобластов. О глубоких нарушениях репаративных процессов свидетельствует наличие в регенерате грануляционной ткани, содержание которой составляет $5,17 \pm 0,04\%$ (рис. 4). Данная ткань не выявляется на 15 сутки в регенерате контрольных животных, что является признаком дисрегенерации. Костные балки истонченные как в центральных отделах на 17,46% ($p \leq 0,05$), так и по периферии регенерата на 13,44% ($p \leq 0,05$). Площадь сосудистого русла уменьшена в сравнении с контролем на 15,34% ($p \leq 0,05$). Сосуды расширены, местами по типу синусоидов, с признаками полнокровия.

На 24 сутки у животных контрольной серии интермедиарная костная мозоль представлена преимущественно пластинчатой костной тканью - наиболее зрелой из костных тканей, которая выполняет функции возложенные на компактную кость. Балки окрашиваются более равномерно и почти так же интенсивно, как и материнская кость, что является подтверждением оссификации костной ткани. Часть остеобластов, замуровывается в органический матрикс на различной глубине и постепенно дифференцируются в остеоциты. Уменьшение количества остеоцитов приводит к задержке образования органического матрикса. В интермедиарной костной мозоли местами наблюдается поперечное расположение костных балок, обусловленное прорастающими в данном направлении кровеносными сосудами, которые обеспечивают ее трофику. В межбалочных пространствах продолжается активное формирование первичных остеонов, которые имеют овальную форму и состоят из 3-5 концентрических пластинок. Грубоволокнистая костная ткань уступает место пластинчатой и состоит из крупнопетливой сетки трабекул.

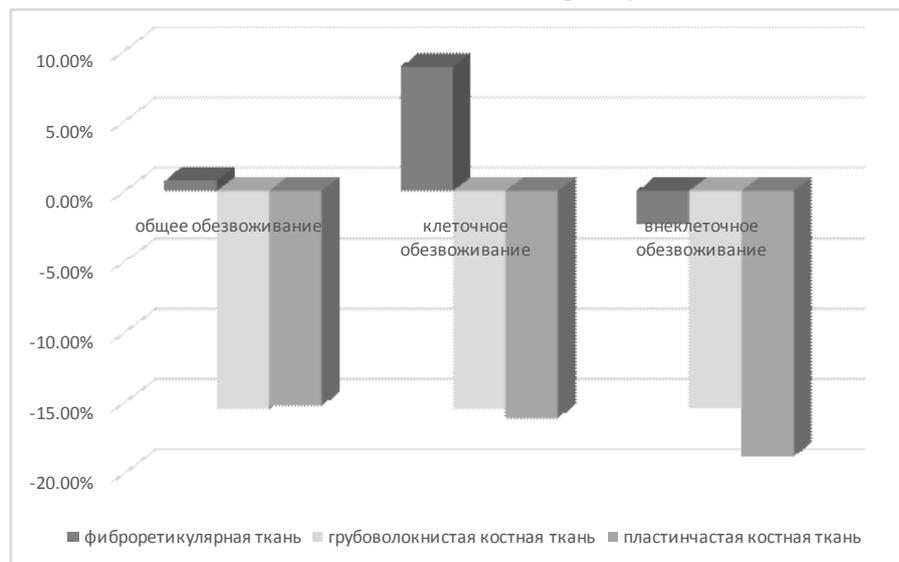


Рис. 4. Тканевой состав регенерата на 15 сутки репаративного остеогенеза при тяжелой степени различных видов обезвоживания

Толщина новообразованных костных трабекул составляет в периферических отделах костной мозоли $19,41 \pm 0,21 \mu\text{м}$, а в центральных - $45,86 \pm 0,23 \mu\text{м}$. Компактное вещество восстановленного диафиза, в основном, представлено пластинчатой костной тканью, содержание которой составляет $45,68 \pm 0,23\%$. В то же время количество грубоволокнистой костной ткани - $13,18 \pm 0,02\%$.

Гистологическая картина регенерата при всех исследуемых видах дегидратации на 24 сутки после нанесения дефекта характеризуется наличием костной ткани разной степени зрелости. Регенерат, в основном, представлен пластинчатой и грубоволокнистой костной тканью (рис. 5). Пластинчатая ткань расположена по периметру дефекта и, несмотря на преобладание в регенерате, её площадь снизилась по сравнению с контролем при общем обезвоживании на $22,82\%$ ($p \leq 0,05$), при клеточном - на $22,26\%$ ($p \leq 0,05$), при внеклеточном - на $23,84\%$ ($p \leq 0,05$). Грубоволокнистая ткань сконцентрирована ближе к центру и её содержание увеличено при общей дегидратации на $5,92\%$ ($p \leq 0,05$), при клеточной - на $6,53\%$ ($p \leq 0,05$), при внеклеточной - на $2,51\%$ ($p \leq 0,05$). Между сформировавшимися истонченными костными трабекулами пространство заполнено фиброретикулярной тканью, что не характерно для контрольной группы животных и свидетельствует о признаках глубокой задержки репаративных процессов.

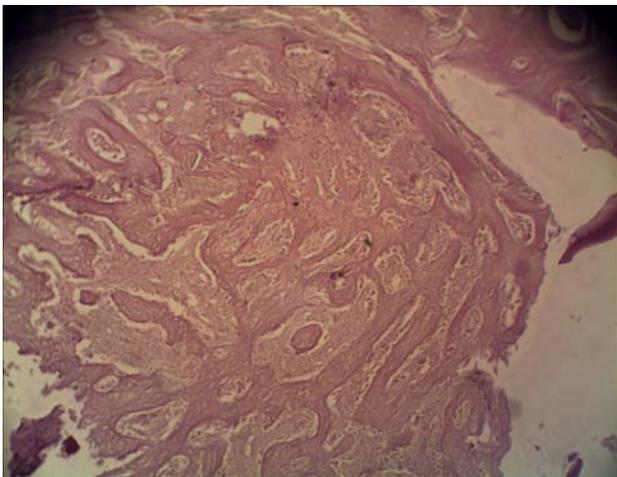


Рис. 5. Регенерат большеберцовой кости крысы на 24 сутки после перелома в условиях клеточной дегидратации тяжелой степени. Окраска гематоксилин-эозин. X200

Выводы:

При сравнении влияния различных видов обезвоживания на протекание репаративных процессов отмечается более значительное угнетение фибробластного и макрофагального дифферонов на третьи сутки наблюдения при внеклеточном обезвоживании по сравнению с общим и клеточным, которое проявляется в ухудшении репаративных

процессов в дальнейшем. Так, на 15 сутки при всех видах обезвоживания к количественным изменениям прибавляются качественные (наличие остатков грануляционной ткани). Те же качественные отличия наблюдаются и на 24 сутки, когда в регенерате сохраняются остатки фиброретикулярной ткани. Таким образом, в эксперименте установлено влияние дегидратации на угнетение репаративного остеогенеза и внеклеточного обезвоживания на регенерацию кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкин Л.Н. Политравма (организационные, тактические и методологические проблемы). М.: МЕДпресс-информ; 2004: 176.
2. Гришина Л.П., Пивоваров М.В. Социально-гигиеническая характеристика общего контингента инвалидов вследствие патологии опорно-двигательного аппарата в Самарской области. Медико-социальная экспертиза и реабилитация 2002; 4: 34-36.
3. Гуманенко Е.К., Козлов В.К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения. М.: ГЭОТАР Медиа; 2008: 608.
4. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование 2006; 1: 76-84.
5. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. Терапевтический архив 2009; 6: 5-10.
6. Пузин С.Н., Лаврова Д.И., Чикинова Л.Н. и др. Сложившиеся тенденции формирования первичной инвалидности в Российской Федерации. Мед. -соц. экспертиза и реабилитация 2005; 3: 3-6.
7. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР Медиа; 2006: 512.
8. Bernhard M., Helm M., Griesel A. et al. Präklinisches Management des Polytraumas. Anaesthesist. 2004; 53: 887-904.
9. www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2009.

SUMMARY

REPARATIVE OSTEOGENESIS OF TUBULAR BONES IN THE CONDITIONS OF VIOLATION OF WATER-SALT EXCHANGE

Lohosha A., Slisarenko O., Ogienko M., Bumeister V., Prykhodko O.

The Sumy State University Medical Institute, Ukraine

The purpose of the article was to study the bone reparative regeneration in disorders caused by the dehydration

of organism. Studies were conducted on 72 white laboratory young male rats. The structural and metabolic displays of reparative osteogenesis were studied by means of histological research of defected area, morfometry of histological preparations by means of the computer programs "Video Test 5,0" and "Video size 5,0". Quantitative disorders of regenerated cellular composition were found on the 3-rd day. Atypical granulation tissue was found on the 15-th day. The delay of regeneration – on the 24-th day. It was concluded that the inhibition of reparative osteogenesis occurred under the influence of dehydration. The strongest impact on the process of bone regeneration was caused by an extracellular dehydration.

Keywords: bone reparative regeneration, dehydration, rats.

РЕЗЮМЕ

РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

Логоша А.И., Слисаренко А.В., Огиенко М.Н., Бумейстер В.И., Приходько О.А.

Медицинский институт Сумского государственного университета, Сумы, Украина

С целью изучения репаративной регенерации костей в условиях дегидратационных нарушений организма проведены исследования на 72 белых лабораторных крысах-самцах молодого возраста. Структурно-метаболические проявления репаративного остеогенеза изучали с помощью гистологического исследования участка дефекта, морфометрии гистологических препаратов и компьютерных программ "Видео Тест 5,0" и "Видео размер 5,0". На 3 сутки выявлены количественные нарушения клеточного состава регенерата. На 15 сутки на фоне снижения площади новообразованных тканей обнаруживается нетипичная для данного срока грануляционная ткань. О задержке регенерации на 24 сутки свидетельствуют остатки фиб-роретикулярной ткани на фоне снижения площади пластинчатой и грубоволокнистой тканей.

Таким образом, в эксперименте установлено влияние дегидратации на угнетение репаративного остеогенеза и внеклеточного обезвоживания на регенерацию кости.

რეზიუმე

მიღებიანი ძვლების რეპარაციული ოსტეოგენეზი წყლის და მარილების ცვლის დარღვევის პირობებში

ა. ლოგოშა, ა. სლისარენკო, მ. ოგიენკო, ვ. ბუმეისტერი, ო. პრიხოდეკო

სუმის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, სუმი, უკრაინა

ბოლო დროს აღინიშნება საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის პათოლოგიით პაციენტების რაოდენობის ზრდა. ამასთან დაკავშირებულია ინვალიდობის მაჩვენებლების მატება, რაც მიუთითებს ამ პათოლოგიის სამედიცინო-სოციალურ მნიშვნელობაზე. ძვლების რეპარაციული რეგენერაციის შესწავლის მიზნით ორგანიზმის სხვადასხვა სახის დეჰიდრატაციული ახალგაზრდა მამრ ვირთხებზე ჩატარებული იქნა ექსპერიმენტული გამოკვლევები. რეპარაციული ოსტეოგენეზის სტრუქტურულ-მეტაბოლური გამოვლენა შესწავლილია შემდეგი მეთოდების დახმარებით: დეფექტის ნაწილის გისტოლოგიური გამოკვლევა, პისტოლოგიური პრეპარატების მორფომეტრია, კომპიუტერული პროგრამების "ვიდეო ტესტი 5.0" და ვიდეო ზომა 5.0"-ის მეშვეობით. ექსპერიმენტის მე-3 დღეს მიმდინარეობს რეგენერატის უჯრედული შემადგენლობის მრავლობითი დაზიანება. ახლად-წარმოქმნილი ქსოვილების ზედაპირის შემცირების ფონზე მე-15 დღეს აღინიშნება გრანულაციური ქსოვილების არატიპური განვითარება. 24-ე დღეს რეგენერაციის შეფერხებაზე მიუთითებს რეტიკულოფიბროზული ქსოვილის ნარჩენები ფირფიტოვანი და უხეშბოჭკოვანი ძვლოვანი ქსოვილის ზედაპირის შემცირების ფონზე. ექსპერიმენტში დადგენილი იქნა დეჰიდრატაციის გავლენა რეპარაციული რეგენერაციის დათრგუნვაზე და უჯრედგარე გაუწყლოების ზემოქმედება ძვლების რეგენერაციაზე.

UBIQUITIN IN COMBINATION WITH ALCOHOL STIMULATES PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HEPATOCYTES

¹Sujashvili R., ²Bakuradze E., ²Modebadze I., ²Dekanoidze D.

¹I. Beritashvili centre of experimental biomedicine;

²Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, faculty of exact and natural sciences, Georgia

Ubiquitin is a small highly conserved, thermostable protein of eukaryotic cells. Ubiquitin plays a key role in posttranslational modification of proteins and regulates numerous cellular processes [12]. The role of endogenous ubiquitin in regulation of intracellular transformations is comparably well studied, but less is known about the functions and behaviour of extracellular ubiquitin.

An incomplete functioning of ubiquitin-proteasome system plays an essential role in human diseases aetiology [20,23]. A number of diseases are caused by the inhibition of functions of ubiquitin proteasome system, whilst others are caused by accelerated degradation of proteins [2,4,26]. Despite the fact, that the study of pathogenesis of liver alcoholic disease is carried out at increasing intensity and is known that liver regeneration after injury requires hepatocytes proliferative activity, the main mechanisms of its progress are still less known [19]. Alcohol related disorders in ubiquitin proteasome system appear to be connected to the generation of highly reactive oxygen species that can inactivate proteins and lead to irreversible pathogenic processes in liver cells [5,8,10]. Alcohol dehydrogenase and cytochrome P450 convert alcohol into acetaldehyde. Alcohol can increase resistance of P450 to degradation in proteasome. Elevated levels of P450 lead to excessive accumulation of oxygen species that inactivates proteasomes. Here should be mentioned that alcohol leads to accelerative degradation of endogenous antioxidants in hepatocytes. Moreover, extracellular ubiquitin inhibits platelet activity and the growth of normal hematopoietic progenitor cells [3,6,24]. Among different signalling molecules activated by IL6, extracellular ubiquitin led to degradation of STAT3, which caused the suppression of hematopoietic cell growth and increased number of apoptosis. Transcriptional factor STAT3 is involved in liver regeneration as well [7,13,15,17,18]. Now it is evident that extracellular ubiquitin regulates intracellular processes.

The goal of our study was to elucidate what kind of changes might occur in hepatocytes proliferative activity under influence of in vivo injected extracellular ubiquitin in alcoholic liver at the cellular level.

Material and methods. Female white rats weighing 140 gr. were used for study. Light microscope “Zeiss” has been used for observation of samples. Tissue samples were sectioned by the microtome “MPC 2” USSR. Microphotographs were taken by “Olimpus CZ 4040” camera Japan. Statistical analyses were performed using Student’s test.

Ubiquitin and other reagents purchased from Sigma and Abcam.

Modelling of alcoholic liver disease

Rat model of alcoholic liver disease was prepared [1]. Animals were placed separately in individual cages. Giving alcohol was started after three days adaptation increasingly from 5% up to 20% alcohol per 50ml liquid a day during a week. Rats were given 20% alcohol during next 11 weeks. Diet was dry including corn and wheat seeds and unsaturated oil.

Animal groups:

After 11 weeks alcohol consumption animals were divided into – 2 groups of alcoholic rats and 2 groups of healthy animals as control for each test group exposed to the corresponding treatment.

I – group of partially hepatectomized rats;

II - group of partially hepatectomized alcoholic animals;

III – group of partially hepatectomized rats intraperitoneally injected 200 µg/ml ubiquitin at once and 12 hours later after partial hepatectomy; (Ubiquitin metabolism: half-life variability is within the range of 9-16hs, $t_{1/2} < 20h$).

IV- group of partially hepatectomized alcoholic animals with double intraperitoneal injections of ubiquitin (200 µg/ml) at once and 12 hours later after partial hepatectomy.

Each of the four groups contained “a” and “b” subgroups. “a” subgroups undergo colchicines mitotic index determination and “b” subgroups were used for immunohistochemical analysis.

Tissue material has been taken at 29th, 32nd, 35th, 38th hours after partial hepatectomy. Animals were anesthetized by ether before decapitation.

Tissue samples preparation

Partial hepatectomy was performed using the modified method of Higgins and Anderson [9]. Tissue of animals from each group after separation was fixed in 4% paraformaldehyde solution prepared in 0.1M phosphate buffered saline (pH7,4). The samples were embedded in paraffin, sectioned using a microtome and stained with H&E (Haematoxylin-eosin). Tissue samples were studied under the Light microscope.

Proliferative activity analyses

1mg/kg of colchicines was introduced into the animals of intact and test groups for determination of colchicine

mitotic index. 5000 cells per sample were counted and number of mitotic figures per 1000 cells (%) determined mitotic index.

Immunohistochemical analyses

Blocking of endogenous peroxidase with 3% hydrogen peroxide was performed on dewaxed and rehydrated slides for 10 minutes. Heat induced epitope retrieval in citrate buffer pH6 was used for 15 minutes to unmask Ki67 epitope. Incubation with Ki67 primary antibody, [clone SP6], for two hours (dilution 1:50) proceeded with the application of biotinized secondary antibodies. Extravidin peroxidase was added to slices and visualization was performed with 3,3'-diaminobenzidine as chromogen. 5000 cells were counted per sample and Ki67 positive cells were determined per 1000 cells (%).

Results and their discussion. We studied the effect of in vivo injected extracellular ubiquitin on proliferative activity of hepatocytes after partial hepatectomy in mod-

elled alcoholic liver disease. In all groups of alcoholic rats proliferative activity of hepatocytes were increased significantly after ubiquitin injection, whereas in non-alcoholic rats' hepatocytes proliferative activity was decreased in all similar groups. It should be noted that alcohol per se decreases proliferative activity of hepatocytes [22].

Colchicine mitotic index is significantly increased after partial hepatectomy at 32h point in hepatectomized non-alcoholic animals of the first group. Alcohol significantly decreased proliferative activity in hepatectomised animals of the second group as compared with the first group. In non-alcoholic hepatectomized animals of the third group after ubiquitin injection is exposed the lowest proliferative activity than in all other groups. Mitotic index is increased significantly in hepatectomized alcoholic animals after ubiquitin injection in the fourth group as compared with the mitotic index of the second and third groups (Fig. 1). It almost coincides with the result of the first group of intact hepatectomized rats.

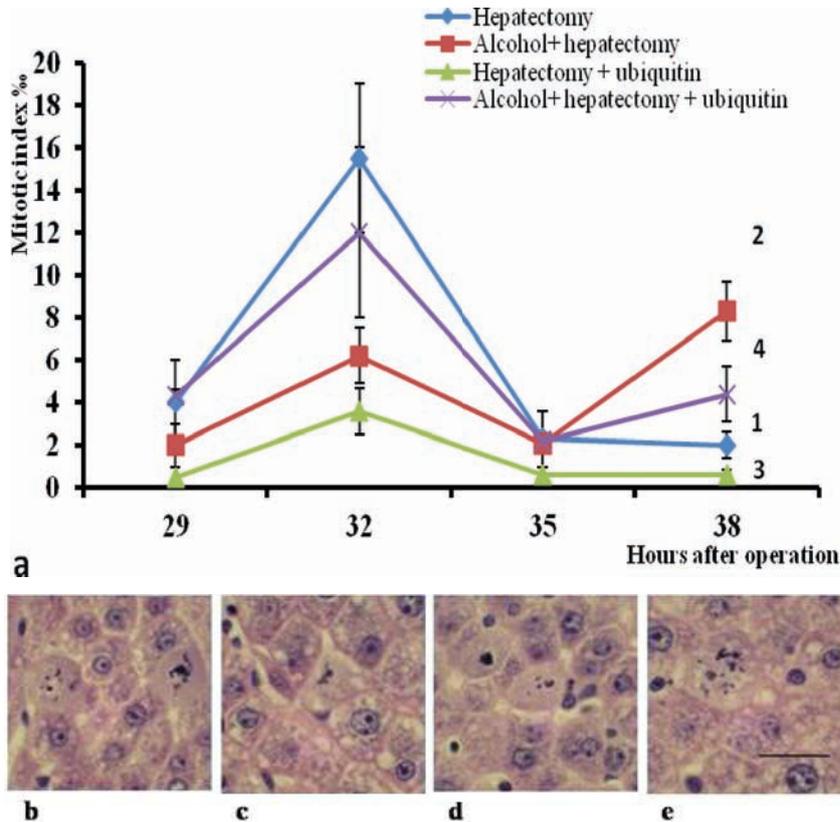


Fig.1. a - Mitotic activity of hepatocytes after partial hepatectomy: Group 1 – partially hepatectomized rats; Group 2 – alcoholic partially hepatectomized animals; Group 3 – partially hepatectomized non alcoholic rats intraperitoneally injected 200µg/ml ubiquitin at once and 12 hours later after partial hepatectomy; Group 4 – alcoholic animals intraperitoneally injected 200µg/ml ubiquitin at once and 12 hours later after partial hepatectomy; Mitotic figures after: b – partial hepatectomy; c - alcoholic liver + partial hepatectomy; d – partial hepatectomy + ubiquitin; e – alcoholic liver + partial hepatectomy + ubiquitin. Scale bars: 20 µm

Number of Ki67 positive cells has been increasing from 29h point and reached its peak of activity at 38h point in the fourth group of alcoholic hepatectomized rats

after ubiquitin injection. Number of Ki67 positive cells is higher than it is in all other groups of animals at 32h point (Fig. 2).

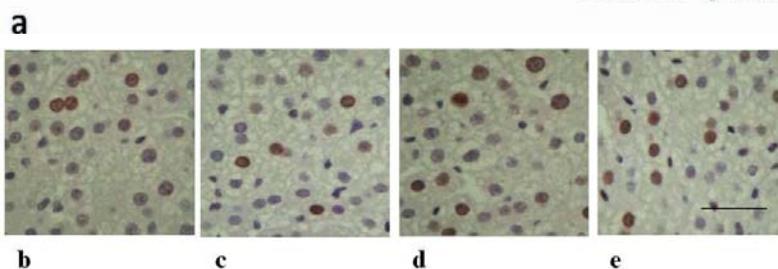
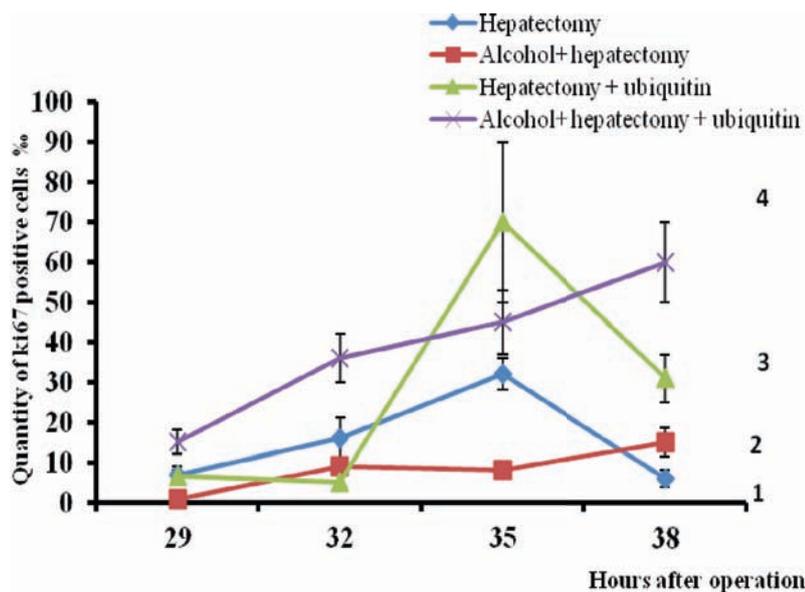


Fig. 2. a – Ki67 positive cells after partial hepatectomy: Group 1 – partially hepatectomized rats; Group 2 – alcoholic partially hepatectomized animals; Group 3 – partially hepatectomized rats intraperitoneally injected 200μg/ml ubiquitin at once and 12 hours later after partial hepatectomy; Group 4 – alcoholic animals intraperitoneally injected 200μg/ml ubiquitin at once and 12 hours later after partial hepatectomy;

Ki67 positive cells in the liver: b – partial hepatectomy; c – alcoholic liver + partial hepatectomy; d – partial hepatectomy + ubiquitin; e – alcoholic liver + partial hepatectomy + ubiquitin. Scale bars: 50 μm

Hence, it is clear, that hepatocytes' proliferative activity in alcoholic liver is obviously stimulated after injection of ubiquitin.

The high specificity of proteolysis contributes to correct course of vital functions. Abundant cellular processes may be conducive to the development of several severe disorders and serious diseases. In general, the diseases belong to two classes, resulting from accelerative or decreased rates of degradation of different substrates [2,4,12]. Suppressed proteasome function has been found to be a key factor in the development of alcoholic liver disease. Alcohol affects ubiquitin-proteasome pathway in the liver, slows hepatic protein degradation causing proteins to accumulate in hepatocytes [11].

Alcohol metabolic product acetaldehyde inhibits cell cycle. CDK1 inactivation detains the cells in G2/M transition phase [5,21,22]. That is in line with our results [27,28]. Concentration of TNFα is low in cells of healthy rats after partial hepatectomy that leads to cell cycle regulation and initiation of regenerative processes. High level of endotoxin

in alcoholic liver increases the synthesis of TNFα and activation of NFκB [14,1]). Moreover, accelerated degradation of Iκb (NFκB inhibitor) in ubiquitin-proteasome dependent manner also activates NFκB. As a result, NFκB enhances the transcription of genes involved in inflammation and cell death. However, extracellular ubiquitin acts as a cytokine-like protein with anti-inflammatory properties [16]. Our results show that proliferative activity of hepatectomized alcoholic liver cells is stimulated after in vivo injection of extracellular ubiquitin. What kind of activities of alcohol path is crossed by ubiquitin and which proteins are the main players that cause inhibition of proliferative activity of hepatocytes in non-alcoholic liver and its stimulation in alcoholic liver after in vivo injection of extracellular ubiquitin is not clear yet. In vivo injected extracellular ubiquitin seems to be an attractive target for elucidation of ubiquitination possible new pathway and its significance for regulation of cell cycle and regenerative processes in alcoholic liver.

Acknowledgments: Article supported by grant from Shota Rustaveli Georgian National Science Foundation 2010-2012.

REFERENCES

1. Bardina L.R., Satanovskaia V.I., Pronko P.S., Kuzmin A.B. Metabolic adaptation to alcohol of rats differentiated with reference for alcohol over water. *J. Ukr. Biokhimiya* 1997; 1: 94-99.
2. Burger A.M., Seth A.K. The Ubiquitin-mediated protein degradation pathway in cancer: therapeutic implications. *European J. of Cancer* 2004; 40: 2217-2229.
3. Carlson N., Rechsteiner M. Microinjection of ubiquitin: intracellular distribution and metabolism in Hella Cells maintained under normal physiological conditions. *J. of Cell Biology* 1987; 104: 537-546.
4. Ciechanover A. The Ubiquitin-proteasome Pathway: on Protein Death and Cell Life. *The EMBO Journal* 1998; 17(24): 7151-7160.
5. Dabn L.C. Use of cultured cells to study alcohol metabolism. *J. Alcohol Research and Health* 2006; 29: 291-295.
6. Daino H., Matsumura I., Takada K., Odajima J., Tanaka H., Ueda Sh., Shibayama H., Ikeda H., Hibi M., Machii T., Hirano T., Kanakura Y. Induction of apoptosis by extracellular ubiquitin in human haematopoietic cells. *Blood* 2000; 95(8): 2577-2585.
7. Daino H., Shibayama H., Machi T., Kitani T. Extracellular ubiquitin regulates the growth of human hematopoietic cells. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 1996; 223: 226-228.
8. Donohue T.M., Osna N.A. Intracellular photolytic systems in alcohol-induced tissue injury. *Alcohol Research and Health* 2003; 27: 317-324.
9. Dzidziguri D.V., Chelidze P.V., Zarandia M.A., Cherkezia E.O., Tumanishvili G.D. The transcriptional and ultra structure of various nucleoli types isolated from normal and partially hepatectomized rat hepatocytes. *J. Epith. Cell Biol.* 1994; 3: 240-246.
10. Fernandes R., Ramalho J., Pereira P. Oxidative stress upregulates UPP in retinal endothelial cells. *J. Molecular Vision.* 2006; 12: 1526-32.
11. Fickert P., Trauner M., Stumptner C., Zatloukal K., Denk H. Bile acid-induced Mallory Body formation in drug-primed mouse liver. *American J. of Pathology* 2002; 161: 2019-2026.
12. Hershko A., Ciechanove A., Varshavsky A. The ubiquitin system. *Nature Medicine* 2000; 6: 1073-1081.
13. Horiguchi N., Ischak E.J. Liver regeneration is suppressed in alcoholic cirrhosis: correlation with decreased STAT3 activation. *Alcohol* 2007; 41(4): 271-280.
14. Kazuhiro I., Fuminori T. Linear polyubiquitination: a new regulator of NF- κ B activation. *EMBO reports* 2009; 10(7): 706-713.
15. Li W., Liang X., Kellendonk Ch., Poli V., Taub R. STAT3 Contributes to the mitogenic response of hepatocytes during Liver regeneration. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 32: 28411-28417.
16. Majetschak M., Krehmeier U., Bardenheuer M., Denz Ch., Quintel M., Vogenreiter G., Obertacke U. Extracellular ubiquitin inhibits the TNF- α response to endotoxin in peripheral blood mononuclear cells and regulates endotoxin hyporesponsiveness in critical illness. *Blood* 2003; 101(5): 1882-1890.
17. Michalopoulos G.K. Liver regeneration. Author manuscript, *J. Cell Physiol.* 2007; 213(2): 86-300.
18. Miller A.M., Wang H., Park O., Horiguchi N., Lafdil F., Mukhopadhyay P., Moh A., Fu X.Y., Kunos G., Pacher P., Gao B. Anti-inflammatory roles of endothelial cell STAT3 in alcoholic liver Injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010; 34(4): 719-725.
19. Otu H.H., Naxerova K., Can H., Nesbitt N., Libermann T.A., Karp S.J. Restoration of liver mass after injury requires proliferative and not embryonic transcriptional patterns. *J. of Biological Chemistry* 2007; 282(15): 11197-11204.
20. Pray T.R., Parlati F., Huang J., Wong B.R., Bennett M.K., Issakani S.D., Molineaux S., Demo S.D. Cell cycle regulatory E3 ubiquitin ligases as anticancer targets. *Drug Resist Updates* 2002; 5: 249-258.
21. Rape M., Reddy S.K., Kirchner M.W. The processivity of multiubiquitination by the APC determines the order of substrate degradation. *Cell* 2006; 124(1): 89-103.
22. Roso A.R., Surmacz C.A., Mortimore G.E. Inhibition of intracellular protein degradation by ethanol in perfused liver. *Biochem. J.* 1987; 242: 459-464.
23. Schwartz A.L., Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome pathway and pathogenesis of human disease. *Ann. Rev. Med.* 1999; 50: 57-74.
24. Shibayama H., Machi T., Tokumine Y., Kitani T. Establishment of a new cell line from a patient with hairy cell leukaemia - Japanese variant. *Leuk Lymphoma.* 1997; 25(3-4): 373-380.
25. Song L., Wang H., Gao X., Shen K., Niu W., Qin X. Proliferation and differentiation potential of mouse adult hepatic progenitor cells cultured in vitro. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2010; 42(2): 122-128.
26. Strand P., Stampner C., Zatloukal K., Denk H. Intermediate filament cytoskeleton of the liver in health and disease. *Histochem. Cell Biology* 2008; 129: 735-749.
27. Sujashvili R., Bakuradze E., Modebadze I., Dekanoidze D. Effect of extracellular ubiquitin on modelled alcoholic liver histoarchitectonics and proliferative activity of hepatocytes. *EMBO, Molecular Insights for Innovative Therapies, Conference, Heidelberg, Germany: 2011; 01-04 December.*
28. Sujashvili R., Bakuradze E., Modebadze I., Dekanoidze D. In vivo Introduced Extracellular Ubiquitin Regulates Intracellular processes. *International Journal of Biological and Life Sciences.* Zurich, Switzerland: 2012; 61: 326-329.

SUMMARY

UBIQUITIN IN COMBINATION WITH ALCOHOL STIMULATES PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HEPATOCYTES

¹Sujashvili R., ²Bakuradze E., ²Modebadze I., ²Dekanoidze D.

¹I. Beritashvili centre of experimental biomedicine;
²Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, faculty of exact and natural sciences, Georgia

There are several factors involved in aetiology of Alcoholic Liver Disease. The one of the most important role

in regulation of intracellular transformations belongs to ubiquitin proteasome system that is comparably well studied, but less is known about the functions of extracellular ubiquitin. The goal of presented work is to study the effect of extracellular ubiquitin on partially hepatectomized alcoholic liver regeneration. Experiments were carried out on white female rats. Proliferative activity of hepatocytes was determined by colchicine mitotic index and immunohistochemical staining on Ki67. We have shown that in vivo injected extracellular ubiquitin stimulates proliferative activity of hepatocytes in partially hepatectomized alcoholic liver whereas in non-alcoholic rats hepatocytes proliferative activity was decreased. The main attraction of the experiment is the combination of alcohol and ubiquitin, as without alcohol ubiquitin inhibits proliferative activity of hepatocytes and blood cells. Further investigation of its action will provide new insights into possible pathway of ubiquitination involved in stimulation of proliferative activity in alcoholic liver.

Keywords: alcoholic liver disease, ubiquitin.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЮБИКВИТИНА В КОМБИНАЦИИ С АЛКОГОЛЕМ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ

¹Суджашвили Р.Ш., ²Бакурадзе Е.Д., ²Модебадзе И.Р., ²Деканоидзе Д.М.

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет точных и естественных наук, Грузия

В этиологию алкогольного заболевания печени вовлечены различные механизмы. На сегодняшний день, одной из активно изучаемых систем, регулирующих внутриклеточные молекулярные механизмы, является юбиквитин-протеасомная система, однако, о механизмах действия экстраклеточного юбиквитина известно мало. Целью данного исследования явилось изучение эффекта интраперитонеально введенного экстраклеточного юбиквитина на пролиферативную активность гепатоцитов после частичной гепатэктомии алкогольной печени крыс. В эксперименте были использованы следующие методы: цитологический - определение колхицинового митотического индекса, гистологический - окрашивание срезов гематоксилин-эозином и иммунологический - определение Ki67 положительных клеток. Полученные результаты показали, что in vivo индуцированный юбиквитин стимулирует пролиферативную активность гепатоцитов частично гепатэктомированной

алкогольной печени. Наиболее интересным результатом исследования является пересечение метаболических путей алкогольного воздействия и юбиквитина. Дальнейшее исследование на молекулярном уровне может определить существование нового метаболического пути юбиквитилирования и терапевтического потенциала экстраклеточного юбиквитина.

რეზიუმე

უბიკვიტინის და ალკოჰოლის კომბინაციის გავლენა ჰეპატოციტების პროლიფერაციულ აქტივობაზე

¹რ. სუჯაშვილი, ²ე. ბაკურაძე, ²ი. მოდებაძე, ²დ. დეკანოიძე

¹ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; ²ი. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტი და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, საქართველო

ალკოჰოლური დაავადების ეტიოლოგიაში არაერთი მექანიზმი ჩართულია. მათ შორის არის უბიკვიტინ-პროტეასომის სისტემა, რომელიც აქტიურად მონაწილეობს შიდაუჯრედული მლექულური პროცესების მართვაში. სადღეისოდ ნაკლებადაა შესწავლილი უბიკვიტინის ექსტრაუჯრედული მოქმედების მექანიზმები. წარმოდგენილი ნაშრომის მიზანს შეადგენს ვირთავგას ნაწილობრივ ჰეპატექტომირებული ალკოჰოლური ღვიძლის ჰეპატოციტების უბიკვიტინის ინტრაპერიტონული ინიექციის გავლენით გამოწვეული პროლიფერაციული აქტივობის შეფასება. ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო თანამედროვე კვლევის მეთოდები: ციტოლოგიური – კოლხიციწური მიტოზური ინდექსის განსაზღვრა, იმუნოჰისტოქიმიური – Ki67- დადებითი უჯრედების გამოვლენა, ჰისტოლოგიური – პარაფორინებული ანათლების მომზადება და ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვა. მიღებული შედეგები გვჩვენებს, რომ in vivo ინდუცირებული ექსტრაუჯრედული უბიკვიტინი იწვევს ვირთავგას ნაწილობრივ ჰეპატექტომირებული ალკოჰოლური ღვიძლის ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტივობის სტიმულაციას. ავტორების მიერ მიღებული შედეგების მიხედვით იკვეთება უბიკვიტინის და ალკოჰოლის მეტაბოლური გზების გადაკვეთის ყურადღებები სურათი. აღნიშნული მექანიზმის შემდგომი კვლევის მლექულურ დონეზე შესაძლოა გამოვლინდეს უბიკვიტილირების ახალი მეტაბოლური გზა და დადგინდეს უბიკვიტინის ექსტრაუჯრედული თერაპიული პოტენციალი.

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕЛАТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Дзнелашвили Н.О., Касрадзе Д.Г., Таварткиладзе А.Г., Мариамидзе А.Г., Джинчвеладзе Д.Н.

Медицинский университет им. Д. Твилдиани, департамент морфологии и патологии человека, Тбилиси, Грузия

В мировой медицинской литературе имеется большое количество работ, посвященных проблеме экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR, *англ.*) как в нормальном, так и гиперплазированном и неоплазированном эндометрии человека. Однако, данные весьма противоречивы. Одни считают, что EGFR, в основном, обнаруживается в гиперплазированном эндометрии [2-4,6-8,12], другие утверждают, что EGFR практически при всех состояниях одинакова [5]. По мнению некоторых авторов, EGFR в большинстве случаев проявляется в эндометриальной карциноме, в меньшей степени – гиперплазированном эндометрии [10], другие [9] утверждают, что указанный рецептор проявляется именно в гиперплазированном эндометрии во всех случаях, а при эндометриальных карциномах – частично. Вышеизложенное означает, что данные литературы противоречивы.

Характерными свойствами гормона мелатонина являются антипролиферативное и антиоксидантное действия, мелатонин стимулирует апоптоз, модулирует иммунную систему, вследствие чего, ему свойственна превенция клеточной малигнизации, он же мешает процессу инициации канцерогеназа [1], к тому же, мелатонин подавляет пролиферацию малигнизированных клеток в опухолевой ткани и активирует их апоптоз; на генном уровне подавляет действие мутагенов и экспрессию онкогенов, способствует генопротекции малигнизированных клеток, т.е. может восстанавливать нормальную нуклеотидную последовательность в мутантном гене [11].

Целью данного исследования явилось установление прогностического значения EGFR в гиперплазированном эндометрии. Исходя из цели, поставлены следующие задачи: изучение экспрессии EGFR при простой и комплексной гиперплазии эндометрия и определение в плазме крови пациентов содержания мелатонина.

Материал и методы. Проведено иммуногистохимическое исследование морфологического материала (соскоб эндометрия) 35 пациенток. В каждом случае заранее установлен клинико-гистопатологический диагноз: 19 случаев простой гиперплазии эндометрия (без атипии) и 16 случаев комплексной гиперплазии эндометрия (15 - без атипии и 1 - с атипией). Для иммуногистохимического исследования использованы парафиновые срезы толщиной 4 мкм, фиксированные на стеклах, покрытых материалом poly-L-lysine; пер-

вичным антителом послужил anti-EGFR (Novocastra; Leica biosystems Newcastle Ltd, UK); в дальнейшем инкубация была произведена вторичными антителами; использована система пероксидаза-анти-пероксидаза (ПАП-система); детекция иммунореактивности происходила с помощью диаминобензидина. Интенсивность окраски EGFR и его распространенность оценивалась следующим образом: (++) интенсивная (выраженная) окраска, (+) умеренная окраска, (+/-) слабая окраска (по Niikura at al.) [9], результаты выражались в процентах. Распространенность EGFR установлена наличием или отсутствием позитивной EGFR-иммунореактивности в клетках железистого эпителия и стромы – в каждом исследуемом случае наблюдали 3 поля зрения, каждое поле включало 500-700 клеток, результаты также выражали в процентах [9]. Для сравнения использовали принятый нормативный стандарт по Niikura at al.: в нормальном эндометрии слабая экспрессия EGFR выявлена в 58,3%, к тому же, с точки зрения распространенности, EGFR-иммунореактивность позитивна как в железистом эпителии, так и в стромальных клетках [9]. Определяли содержание мелатонина в плазме крови пациенток. Уровень мелатонина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом ELISA (IBL – international – реагентом), результаты выражали в единицах пг/мл.

Полученные процентные данные статистически обработаны с использованием компьютерной программы SPSS-12, числовые данные - с помощью системы IBM SPSS Statistics, версия 20.

Результаты и их обсуждение. По полученным результатам, EGFR выявлен у 100% пациентов, т.е. EGFR-иммунореактивность проявляется в железистом эпителии эндометрия как при простой, так и при комплексной гиперплазии (таблица 1). При простой гиперплазии эндометрия (без атипии) EGFR проявляется с разной интенсивностью: в большинстве случаев: у 11 (57,8%) пациентов из 19 EGFR выявляется слабо ($p < 0,1$), у 8 (42,1%) - интенсивно ($p < 0,1$). В эндометрии при комплексной гиперплазии (без атипии) EGFR также проявляется с различной интенсивностью: у 8 (53,3%) пациентов из 15 EGFR выявлен с выраженной интенсивностью ($p < 0,1$), у 6 (40,0%) - со слабой реакцией ($p < 0,1$), у 1 (6,7%) пациента – с умеренной интенсивностью ($p > 0,1$). При комплексной гиперплазии эндометрия с атипией выявлена выраженная интенсивность экспрессии EGFR (всего 1 случай).

Таблица 1. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста при простой и комплексной гиперплазии эндометрия у больных

Пациенты с простой гиперплазией эндометрия	Пациенты с комплексной гиперплазией эндометрия	Экспрессия EGFR у пациентов с простой гиперплазией эндометрия	Экспрессия EGFR у пациентов с комплексной гиперплазией эндометрия
#1	#1	++	+
#2	#2	+/-	++
#3	#3	+/-	+/-
#4	#4	++	+/-
#5	#5	+/-	++
#6	#6	+/-	+/-
#7	#7	++	++
#8	#8	+/-	++
#9	#9	+/-	+/-
#10	#10	++	+/-
#11	#11	+/-	++
#12	#12	+/-	++
#13	#13	++	++
#14	#14	++	+/-
#15	#15	+/-	++
#16	#16	++	++
#17		+/-	
#18		++	
#19		+/-	

Частотный анализ экспрессии EGFR с помощью критерия Пирсона χ^2 достоверного различия между двумя группами больных не выявил (значение 0,300), но всё же различие возможно, что подтверждается с помощью оценки риска отношения шансов (простая гиперплазия/ комплексная гиперплазия), которое равно 2,063.

На основании собственных исследований, можем заключить, что при простой гиперплазии эндометрия преобладает слабая экспрессия EGFR, при комплексной гиперплазии – выраженная экспрессия EGFR. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что при простой гиперплазии эндометрия отмечается преобладание слабой экспрессии EGFR, при комплексной гиперплазии – преобладает выраженная экспрессия EGFR. Данные исследований содержания мелатонина в плазме крови приведены в таблице 2.

Показано, что содержание мелатонина в плазме крови у больных с простой гиперплазией существенно выше (среднее значение в пределах нормы) в сравнении с его содержанием у больных с комплексной гиперплазией уровень значимости Т-критерия (р(T) равен 0,003, а уровень значимости непараметрического критерия Манна-Уитни (р(U) равен 0,007.

У 11 пациентов с простой гиперплазией эндометрия выявлена слабо положительная экспрессия EGFR (таблица 1). Концентрация плазменного мелатонина, в основном, в пределах нормы: из них в 10 случаях

уровень мелатонина в плазме крови находится в пределах нормы и составляет 20,1-32,1 пг/мл, а в одном случае содержание мелатонина на границе нормы и составляет 19,2 пг/мл. У 8 пациентов из 19 отмечена выраженная экспрессия EGFR и концентрация плазменного мелатонина ниже нормы и составляет 8,2-17,8 пг/мл. Следовательно: в 5 случаях (соответствующие номера пациентов в таблице – 1, 4, 7, 14, 18) содержание мелатонина в плазме крови снижено, но не очень существенно и составляет 15,7-17,8 пг/мл; в 2 случаях содержание мелатонина в плазме крови резко снижено и составляет 11,2 и 10,3 пг/мл; в одном случае содержание мелатонина в плазме крови очень низкое и составляет 8,2 пг/мл (соответствующий номер пациента в таблице – 16).

У 8 пациентов с комплексной гиперплазией эндометрия выявлена резкая экспрессия EGFR, содержание мелатонина в крови значительно снижено и составляет 9,2-13,2 пг/мл; в одном случае выявлена средняя экспрессия EGFR – в данном случае содержание мелатонина в плазме снижено и составляет 14,2 пг/мл (таблица 2). Выявлен один случай комплексной гиперплазии с атипией, отмечается выраженная экспрессия EGFR, содержание мелатонина в крови очень низкое - 8,5 пг/мл. У 6 пациентов из 15 выявлена слабая экспрессия EGFR. У двух из них содержание мелатонина в плазме крови находится в пределах нормы, составляя 23,1 пг/мл, в одном случае концентрация плазменного мелатонина находится на границе нормы и составляет 19,3 пг/мл, в 3 случаях уровень мелатонина в плазме крови снижен, но не значимо и составляет 16,0-17,9 пг/мл.

Таблица 2. Абсолютный показатель содержания мелатонина в плазме крови при простой и комплексной гиперплазии эндометрия

Пациенты с простой гиперплазией эндометрия	Пациенты с комплексной гиперплазией эндометрия	Содержание мелатонина в плазме крови у больных с простой гиперплазией эндометрия (норма > 20,0 пг/мл)	Содержание мелатонина в плазме крови у больных с комплексной гиперплазией эндометрия (норма > 20,0 пг/мл)
#1	#1	17,3	14,2
#2	#2	20,5	10,4
#3	#3	23,8	17,9
#4	#4	15,7	23,1
#5	#5	29,2	11,9
#6	#6	26,3	23,1
#7	#7	17,4	12,7
#8	#8	28,7	9,2
#9	#9	26,9	16,0
#10	#10	11,2	19,3
#11	#11	20,1	12,1
#12	#12	29,2	10,7
#13	#13	10,3	13,2
#14	#14	17,8	17,1
#15	#15	25,8	10,1
#16	#16	8,2	8,5
#17		32,1	
#18		15,7	
#19		19,2	

Создается впечатление, что чем сложнее тип эндометриальной гиперплазии, тем более выражена экспрессия EGFR, а содержание мелатонина в плазме крови больше стремится к снижению.

Резкое понижение содержания мелатонина в плазме крови – до 8,5 пг/мл – встречается не только при комплексной гиперплазии с атипией, но и при простой гиперплазии без атипии (8,2 пг/мл), (таблица 2).

Необходимо отметить, что содержание мелатонина в пределах нормы находится как при простой, так и комплексной гиперплазии, однако редко - 2 случая из 16 (таблица 2).

Незначительное снижение уровня мелатонина в плазме крови выявлено при обоих типах эндометриальной гиперплазии (без атипии): при простой гиперплазии наблюдается умеренное снижение мелатонина - 5,7-17,8 пг/мл при выраженной экспрессии EGFR; а при таком же снижении содержания мелатонина в плазме (16,0-17,9 пг/мл) в случаях комплексной гиперплазии, экспрессия EGFR была слабой.

Дополнительно проведенный корреляционный анализ показал, что между экспрессией EGFR и содержанием мелатонина в плазме крови существует сильная от-

рицательная парная корреляция (непараметрический коэффициент корреляции Спирмена равен 0,830).

Суммируя вышеизложенное следует заключить, что:

- 1) при простой гиперплазии эндометрия (без атипии) резкое снижение мелатонина в плазме крови, по своей вероятности, плохой прогностический показатель с возможным переходом гиперплазии в атипичную форму;
- 2) нормальное содержание мелатонина в плазме крови при комплексной гиперплазии (без атипии) со слабой экспрессией EGFR является хорошим прогностическим показателем;
- 3) умеренное снижение уровня мелатонина в плазме крови в пределах 15,7-17,8 пг/мл при интенсивной экспрессии EGFR и простой гиперплазии указывает на возможность изменения гиперплазии, т.е. ее перехода из простой в комплексную; показатели мелатонина в плазме крови при слабой экспрессии EGFR и комплексной гиперплазии (без атипии) скорее всего указывают на благоприятный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кветной И.М. Вездесущие гормоны. М.: Молодая Гвардия; 1988: 190.
2. Altieri D.C. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery. Nat Rev Cancer 2008; 8(1): 61-70.

3. Amezcua C.A., Lu J.J., Felix J.C. et al. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2000; 79(1): 169-176.
4. Citri A., Yarden Y. EGF-ERBB signaling towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(7): 505-516.
5. Gershtein E.S., Bocharova L.B., Ermilova V.D. et al. Epidermal growth factor receptors and their ligands in endometrial carcinoma: correlation with clinico-morphological factors and steroid receptors. *Vopr Onkol.* 2000; 46(2): 180-186.
6. Koike H., Sekine Y., Kamiya M. et al. Gene expression of surviving and its spliced isoforms associated with proliferation and aggressive phenotypes of prostate cancer. *Urology* 2008; 72(6): 1229-1233.
7. Leone M., Costantini C., Gallo G. et al. Role of growth factors in the human endometrium during aging. *Maturitas* 1993; 16(1): 31-38.
8. Margulis V., Lotan Y., Shariat S.F. Survivin: a promising biomarker for detection and prognosis of bladder cancer. *World J Urol.* 2008; 26(1): 59-65.
9. Niikura H., Sasano H., Kaga K. et al. Expression of epidermal growth factor family proteins and epidermal growth factor receptor in human endometrium. *Human Pathology* 1996; 27(3): 282-289.
10. Nyholm H.C., Nielsen A.L., Ottesen B. Expression of epidermal growth factor receptors in human endometrial carcinoma. *Gynecol Pathol* 1993; 12(3): 241-245.
11. Pierpaoli W., Regelson W., Colman C. Melatonin miracle. New York, London, Toronto, Sydney, Tokyo, Singapore: "Pocket Books"; 2011: 314.
12. Wang S., Pudney J., Song J. et al. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia – precursor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2003; 88(2): 108-117.

SUMMARY

EXPRESSION OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR AND PLASMATIC LEVEL OF MELATONIN IN SIMPLE AND COMPLEX ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Dznelashvili N., Kasradze D., Tavartkiladze A., Mariamidze A., Dzhinchveladze D.

D. Tvildiani Medical University, Department of Human Morphology and Pathology, Tbilisi, Georgia

The goal of our research was to find the prognostic significance of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in the hyperplastic endometrium. Immunohistochemical study of morphological material (endometrial scrap) was conducted in order to reveal the EGFR expression (in 35 patients). The study of consistence of melatonin (universal antiproliferative and anticancerogenic hormone) in patients' blood serum was performed as well (using ELISA method). The numeric data of investigation were processed statistically using the SPSS-12 program and IBM SPSS Statistics,

20. According to received results, the more complicated the type of endometrial hyperplasia is, the stronger EGFR expression is and the more melatonin consistence is reduced in blood plasma. However, sometimes much lower level of melatonin not only in case of complex hyperplasia (with atypia), but also in case of simple hyperplasia (without atypia) was observed. In addition, melatonin consistence is in norm not only in case of simple hyperplasia, but also in case of complex hyperplasia. Also, unimportant reduction of melatonin level is seen in plasma in case of both types of endometrial hyperplasia (without atypia): if, for example, in simple hyperplasia, this slight reduction of melatonin level in plasma is seen in condition of sharp EGFR expression, the same amount reduction of plasmatic melatonin in complex hyperplasia is seen in condition of weak EGFR expression. To sum up: in case of simple endometrial hyperplasia without atypia, reduction of plasma melatonin level should be a bad prognostic indicator and this condition can be followed by transformation of hyperplasia into atypical form; the normal plasmatic level of melatonin in complex endometrial hyperplasia without atypia (in condition of weak EGFR expression) should be a good prognostic indicator; unimportant reduction of plasma melatonin level and in addition, EGFR sharp expression in simple hyperplasia, is probably the sign, that hyperplasia can change and become complex; however, the same indicators of plasma melatonin level (on the background of weak EGFR expression) in complex hyperplasia (without atypia) should not indicate the poor prognosis.

Keywords: epidermal growth factor receptor, endometrial hyperplasia, melatonin, immunohistochemistry, ELISA method.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕЛАТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Дзnelашвили Н.О., Касрадзе Д.Г., Таварткиладзе А.Г., Мариамидзе А.Г., Джинчвеладзе Д.Н.

Медицинский университет им. Д. Твильдиани, департамент морфологии и патологии человека, Тбилиси, Грузия

Целью данного исследования явилось установление прогностического значения экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в гиперплазированном эндометрии. Проведено иммуногистохимическое исследование морфологического материала (соскоб эндометрия) у 35 пациенток, с целью установления экспрессии EGFR; в плазме крови пациентов иммуноферментным методом определено содержание мелато-

ნინა, универсального гормона с антипролиферативным и антинеопластическим свойствами. Полученные результаты обработаны статистически с помощью компьютерной программы SPSS-12.

Полученные данные указывают, что чем сложнее тип эндометриальной гиперплазии, тем более выражена экспрессия EGFR и тем больше содержание мелатонина в плазме крови стремится к снижению. Известно, что резкое снижение содержания мелатонина в плазме крови встречается не только при комплексной гиперплазии с атипией, но и при простой гиперплазии без атипии. Содержание мелатонина в пределах нормы находится не только при простой гиперплазии, но и в случае комплексной гиперплазии. Незначительное снижение уровня мелатонина в плазме крови выявлено при обеих типах эндометриальной гиперплазии (без атипии): например, если при простой гиперплазии незначительное снижение плазменного мелатонина сопровождается выраженной экспрессией EGFR, при таком же снижении содержания мелатонина в плазме при комплексной гиперплазии имеет место слабая экспрессия EGFR. Суммируя вышеприведенные данные следует предположить, что при простой гиперплазии эндометрия (без атипии), резкое снижение мелатонина в плазме крови, является неблагоприятным прогностическим показателем и, по всей вероятности, следует ожидать переход гиперплазии в атипичную форму; нормальное содержание мелатонина в плазме крови при комплексной гиперплазии (без атипии), к тому же со слабой экспрессией EGFR, следует считать хорошим прогностическим показателем; незначительное снижение уровня мелатонина в плазме крови в сочетании с резкой экспрессией EGFR указывает на возможность перехода гиперплазии из простой в комплексную; те же показатели мелатонина в плазме крови при слабой экспрессии EGFR и комплексной гиперплазии (без атипии) указывают на более благоприятный прогноз.

რეზიუმე

ეპიდემიური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია და მელატონინის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

ბ. ძნელაშვილი, დ. კასრაძე, ა. თავართქილაძე,
ა. მარიამიძე, დ. ჯინჭველაძე

დ. ტვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ადამიანის მორფოლოგიისა და პათოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანი იყო ეპიდემიური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (EGFR) ექსპრესიის პროგნოზი

ზული მნიშვნელობის განსაზღვრა ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმში. EGFR-ის ექსპრესიის გამოსავლენად 35 პაციენტში ჩატარდა მორფოლოგიური მასალის (საშვილოსნოს გამონაფხეკის) იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა, ხოლო სისხლის შრატში მელატონინის შემცველობის დასადგენად წარმოებულ იქნა იმუნოფერმენტული ანალიზი. მიღებული რიცხობრივი მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკურად კომპიუტერული პროგრამის – SPSS-12–ის გამოყენებით, ხოლო რიცხობრივი მანუვლები სისტემის - IBM SPSS Statistics, მე-20-ე ვერსიის მიხედვით.

მიღებული შედეგების მიხედვით, რაც უფრო რთულდება ჰიპერპლაზიის ტიპი, მით უფრო მეტადაა გამოხატული EGFR-ის ექსპრესია და სისხლის პლაზმაში უფრო მეტად იკლებს მელატონინის შემცველობაც, თუმცა, პლაზმაში მელატონინის მკვეთრად დაბალი დონე აღინიშნება არამარტო კომპლექსური (ატიპური) ჰიპერპლაზიის დროს, არამედ მარტივი ჰიპერპლაზიის შემთხვევაშიც, ასევე, არამარტო მარტივი ჰიპერპლაზიის, არამედ კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში მელატონინის შემცველობა სისხლში იშვიათად, მაგრამ არის ნორმის ფარგლებში. პლაზმაში მელატონინის დონის უმნიშვნელო კლება ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის ორივე ტიპის შემთხვევაში: მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს ეს არცთუ მნიშვნელოვანი კლება სახეზეა EGFR-ის მკვეთრი ექსპრესიის ვითარებაში, ისეთივე ოდენობის კლება კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს სახეზეა უკვე EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაშიც. ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს, რომ ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს მელატონინის პლაზმური დონის ძლიერი კლება ცუდი პროგნოზული მანუვლებელია და შესაძლოა ამ ვითარებას მოჰყვეს ჰიპერპლაზიის ატიპურ ფორმაში გადასვლა; მელატონინის პლაზმური დონის ნორმის მანუვლებელი, კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) პირობებში და EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაში, კარგი პროგნოზული მანუვლებელი უნდა იყოს; მელატონინის პლაზმური დონის უმნიშვნელო კლება და, ამასთან, EGFR-ის მკვეთრი ექსპრესია მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს, სავარაუდოდ, მიანიშნებს, რომ ჰიპერპლაზიამ შესაძლოა სახე იცვალოს და გახდეს კომპლექსური; ხოლო მელატონინის პლაზმური დონის იგივე მანუვლებელი, EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ფონზე, კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) შემთხვევაში არცთუ ცუდი პროგნოზის მანიშნებელი უნდა იყოს.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ТЕКСТИЛЬНЫХ САЛФЕТОК «ЛНР»

Буадзе Е.П., Бочоришвили Р.И., Паилодзе Н.О., Абуладзе Н.Б.

Государственный университет им. А. Церетели, Кутаиси, Грузия

Здоровье – это главное в жизни человека. Все современные технологии и новейшие разработки должны быть направлены на охрану и улучшение здоровья, условий труда и экологической безопасности.

В связи с этим разработку технологии получения материалов медицинского назначения на текстильной основе с заранее заданными лечебными свойствами следует считать актуальной социальной проблемой.

Использование текстильных материалов в медицинских целях обусловлено их особыми свойствами: сорбционной способностью, эластичностью, воздухопроницаемостью, паропроницаемостью, атравматичностью и т.д. Для усиления положительного эффекта указанных свойств в текстильные материалы вводятся лекарственные средства для обеспечения их пролонгированного действия и десорбции лекарственного средства во внешнюю среду [2,5].

Разработка подобных материалов и технологий введения лекарственных средств ведется во всем мире, создано много способов иммобилизации лекарственных средств, однако все они не лишены недостатков, сложны в практическом осуществлении, поэтому поиск способов иммобилизации лекарственных средств на текстильных материалах актуален и постоянно продолжается.

Химическая технология, технология отделки текстильных материалов, дает широкие возможности для придания текстильным изделиям спектра свойств, необходимых для использования в медицинской практике. В зависимости от медицинских свойств, которыми должен обладать текстильный материал и его функционального назначения, из множества технологических операций и методов химического и физического воздействия необходимо выявить наиболее целесообразные для данного объекта и области его применения как с технологических, так и экономических позиций.

В настоящее время при получении текстильных материалов с пролонгированным лечебным действием технология присоединения лекарственного средства (ЛС) к волокнистому материалу - сложный дорогостоящий химико-технологический процесс, проводимый либо на стадии формирования волокна, либо при последующей химической обработке, приводящей к взаимодействию ЛС с функциональными группами

волокон, что предъявляет целый ряд требований как к ЛС, так и к волокнообразующим полимерам. Поэтому создание новых научно-обоснованных способов получения лечебных материалов с заранее заданными свойствами, технологически доступных с экономической точки зрения - актуальная задача. Решение этой задачи обеспечит создание нового направления в области получения изделий медицинского назначения с заданными свойствами, опирающегося на фундаментальные и практические исследования, в том числе в области текстильной химии и технологии текстильных материалов, на установленные физико-химические закономерности взаимодействия волокнообразующих полимеров с наносимыми на них препаратами и компонентами внешней среды, на кинетические аспекты этих процессов [3,6].

Данное исследование посвящено вопросу лечения диабетической стопы с применением медицинских лечебных салфеток «ЛНР». Согласно данным ВОЗ, на сегодняшний день СД страдают 120 млн. человек, к 2025 г. это число достигнет 250 млн. У больных СД в 2-3 раза чаще встречается ишемическая болезнь сердца, слепота - в 10, гангрена нижних конечностей - в 20 раз чаще, чем у лиц без СД. Летальность больных пожилого и старческого возраста при гнойно-некротических осложнениях и гангрене конечностей при СД достигает 20%. Для выработки единого подхода к диагностике и лечению больных СД с характерными для диабета нейропатией, ангиопатией и остеоартропатией в 1987 г. по решению исследовательской группы ВОЗ был предложен термин «диабетическая стопа» и рекомендовано рассматривать ее как потенциальную инфекционную проблему [4]. Диабетическая стопа - это патологические изменения кровеносного, нервного и костно-мышечного аппарата стоп на фоне декомпенсированного диабета, которые ведут к развитию гангрены в больной ноге [3].

Из вышеизложенного явствует насколько значительна разработка нового, качественного, эффективного, безопасного и доступного фармацевтического средства, недорогого и несложного в применении, который пригодится пациенту на начальных стадиях осложнения заболевания.

Целью данного исследования явилась разработка текстильных салфеток «ЛНР» и оценка их токсического действия на животных в остром и хроническом опытах, а также изучение их цитотоксичности.

Исследования велись в следующей последовательности:

- исследовали токсичность и цитотоксичность текстильного носителя со слоем нанесенного полимера 2 типов - Na-КМЦ и бентонита;
- оценка эффективности салфеток «ЛНР» с лекарственными средствами.

Материал и методы. Токсичность образцов салфеток «ЛНР» с нанесенным слоем Na-КМЦ и бентонита исследована на мышах линии СВА, цитотоксическое действие - на культуре HeLa.

Методика определения токсического действия вытяжек из салфеток состоит из следующих этапов:

- приготовление вытяжек: исследуемый образец опускается в пенициллиновый флакон с физиологическим раствором, далее помещается в термостат при температуре 37°C для экспозиции в течение 7 суток. Соотношение площади поверхности салфеток и объема физиологического раствора для образцов, контактирующих с раневой поверхностью или кожными швами, соответствует 1,6 см²:1 см³.

В опытах использовали 20 мышей линии СВА весом 17-20 г. Предварительно мышей взвешивали, затем внутрибрюшинно вводили им вытяжки из разных образцов салфеток в объеме 1 мл; контрольным животным вводили в том же объеме физиологический раствор. В течение 4 часов после введения экстрактов проводили визуальные наблюдения за поведением животных и их внешним видом. Спустя 24 часа после введения экстрактов мышей снова взвешивали и забивали декапитацией. При вскрытии изучали изменения

брюшины в месте введения вытяжек, затем выделяли селезенку, печень, почки определяли изменения и вес отдельных органов. При определении хронической токсичности по той же методике мышам вводили экстракты из салфеток «ЛНР», наблюдение за животными проводили в течение 30 дней. Затем животных взвешивали, проводили микроскопический анализ внутренних органов, определяли вес почек, печени и селезенки. Контрольным животным во всех случаях вводили физиологический раствор в том же объеме.

Цитологическое исследование проводили на культуре ткани. Клетки диабетической стопы культивировали во флаконах Корреля в среде Игла с добавлением глутамина и 10% сыворотки крупного рогатого скота. При проведении экспериментов с салфетками «ЛНР» готовили из них вытяжки по вышеизложенному методу, экстракцию проводили в среде Игла, 1 см³ помещали в 0,5 мл среды и инкубировали в течение 7 суток при 37°C. Вытяжки из салфеток добавляли к клеткам на 24 часа. Во флаконы высевали по 1000000 клеток, помещали их в термостат при 37°C на 48 часов, добавляли экстракты и выдерживали клетки в течение 24 часов. Затем среду с экстрактом сливали, клетки промывали, заливали в свежую среду сыворотку и оставляли клетки для роста в течение 3 суток. На 4 сутки подсчитывали число выросших клеток в опытных группах. О цитотоксическом действии экстрактов судили по изменению числа клеток в опытных группах по отношению к контролю.

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения токсичности исследуемых текстильных носителей в остром опыте представлены в таблице 1.

Таблица 1. Влияние вытяжек из образцов салфеток «ЛНР» с нанесенным слоем полимеров на вес тела и органов мышей (острая токсичность)

Группа опытов	Масса			
	тела, г	печени, мг	селезенки, мг	почек, мг
Контроль (введение физиологического раствора)	20,1±1,0	1200±100	106±21	317±41
Текстильный носитель со слоем -Na-КМЦ	19,1±4	1270±50	143±11	286±12
Контроль (введение физиологического раствора)	20,1±1	1200±100	106±21	317±41
Текстильный носитель со слоем бентонита	19,6±1,9	1200±100	110±16	280±42

В течение 24 часов наблюдения за животными после введения экстрактов образцов гибели животных не наблюдали. При вскрытии и микроскопическом анализе внутренних органов патологических изменений не выявлено. Во всех случаях отношения веса тела или органов при воздействии испытуемых экстрактов

к таковому в контроле приближалось к одному. При накожном введении вытяжек раздражающего действия на подкожную клетчатку, аллергических реакций и общетоксического действия не обнаружено [1]. В таблице 2 приведены результаты при хронической токсичности.

Таблица 2. Влияние вытяжек из образцов салфеток «ЛНР» с нанесенным слоем полимеров (без ЛС) на вес тела и органов мышей (хроническая токсичность)

Группа опытов	Масса			
	тела, г	печени, мг	селезенки, мг	почек, мг
Контроль (введение физиологического раствора)	21,2±1,6	1122±48	52±2	209±10
Текстильный носитель со слоем –Na-КМЦ	19,7±1,4	1150±110	51±2	204±8
Контроль (введение физиологического раствора)	33,9±9	2100±290	157±28	370±56
Текстильный носитель со слоем бентонита	28,9±1,6	1800±250	164±18	380±57

Таблица 3. Влияние экстрактов из салфеток «ЛНР» со слоем полимеров на жизнеспособность клеток в культуре HeLa

Группа опыта	Коэффициент прироста	торможение
Контроль (добавление в культуры среды)	7	0
Текстильный носитель с нанесенным Na-КМЦ		
Текстильный носитель с нанесенным бентонитом	4,8	50,0

Таблица 4. Влияние экстрактов из образцов салфеток «ЛНР» с односторонне нанесенным слоем полимеров и ЛС на вес тела и органов мышей (острая токсичность)

Группа опыта	Масса			
	тела, г	печени, мг	селезенки, мг	почек, мг
контроль	10,1 ±1	1200±100	106±21	371±41
Салфетка 1	19,1±0,4	1210±400	113±6	234±12
контроль	18,8±1,2	1123±152	69±11	222±27
Салфетка 2	17,9±1,7	1190±154	69±6	204±16
контроль	18,3±1,8	1077±151	51±3	209±33
Салфетка 3	18,1±1,2	1183±104	58±17	200±38

Таблица 5. Влияние экстрактов из образцов салфеток «ЛНР» с односторонне нанесенным слоем полимеров и ЛС на вес тела и органов мышей (хроническая токсичность)

Группа опыта	Масса			
	тела, г	печени, мг	селезенки, мг	почек, мг
контроль	26,1±1,8	1648±128	160±19	310±34
Салфетки 1	26,8±0,9	1769±120	178±24	300±5
контроль	21,8±1,2	1190±152	80±10	226±10
Салфетка 2	22,0±1,6	1310±62	95±14	222±14
контроль	21,2±16	1122±48	52±12	209±10
Салфетка 3	21,9±2	1194±96	52,5±5	221±30

Результаты исследования цитотоксического действия в культуре ткани представлены в таблице 3. При контактном воздействии на клетки экстрактов исследуемых образцов торможение роста культуры обнаружено в случае образца текстильного носителя с полимером бентонита. Если принять за выраженный эффект торможение роста на 50% и более, то таким действием обладает образец с бентонитом.

Помимо определения токсичности текстильного носителя без ЛС мы также исследовали токсичность салфеток с ЛС (таблицы 4 и 5).

Анализ трех полученных результатов позволяет сделать вывод, что ни один из трех примененных лекарственных препаратов не выявил токсического эффекта ни в остром и ни в хроническом опытах. Цитотокси-

ческое действие салфеток «ЛНР» по тесту выживаемости клеток в культуре ткани обнаружено в случае

салфетки 1 - значительное торможение роста культуры (таблица 6).

Таблица 6. Влияние экстрактов из салфеток «ЛНР» со слоем полимеров и ЛС на жизнеспособность клеток культур

Группа опыта	Коэффициент прироста	Торможение %
Контроль	7,1	
Салфетки 1	1,6	83,5
Салфетки 2	7,0	0
Салфетки 3	4,5	36

Заключение

1. Проведенные экспериментальные исследования образцов текстильных носителей без ЛС на мышах в остром и в хроническом опытах позволяют сделать вывод о том, что эти образцы не вызывают токсических явлений у животных.
2. Изучение токсичности образцов текстильных носителей с ЛС также не выявило гибели и изменений внутренних органов мышей.
3. Результаты исследования цитотоксического действия салфеток «ЛНР» по тесту выживаемости клеток в культуре ткани показали, что при контактном воздействии на клетки исследуемых образцов значительное торможение роста культуры обнаружено в случае образца 1, если принять за выраженный эффект торможение роста на 50% и более, таким действием обладает салфетка 1.

Благодарность. Работа выполнена в рамках научного гранта №11-17.

ЛИТЕРАТУРА

1. ე. ბუაძე, ნ. ფაილოძე, რ. ბოჭორიშვილი, ნ. აბულაძე, რ. საკანდელიძე. დიაბეტური ტერფისათვის

დამზადებული კომპოზიციის ტოქსიკური კვლევა. საერთაშორისო კონფერენციის მასალები. ქუთაისი: 2013; 250-252.

2. Буадзе Е.П., Абуладзе Н., Чхеидзе Л. Текстильные перевязочные материалы в лечении диабетической стопы. Международный ж. Научные новости Грузии 2010; 1(15): 22-30.
3. Буадзе Е., Паилодзе Н., Бочоришвили Р., Абуладзе Н., Шенгелия И. Медицинский текстиль и диабетическая стопа. Инженерные новости Грузии 2013; 1: 79-83.
4. Дибиров М.Д. Диабетическая стопа: выбор лечения у лиц пожилого и старческого возраста. М.Кафедра хирургических болезней с курсом клинической ангиологии Московского медико-стоматологического университета. Труды университета 2012; 6.
5. Кричевский Г.Е. Химическая технология текстильных материалов, т. 2, М.: 2001; 50-100.
6. Полимеры медицинского назначения. Пер.с японского под ред. Сэноо Манабу. М.: Медицина; 1981: 248.
7. Сборник руководящих материалов по токсикологическим исследованиям полимерных материалов и изделий медицинского назначения на их основе. Минздрав СССР М.: 1987; 250.

SUMMARY

THE STUDY OF PROPERTIES OF TEXTILE WIPES “LNR”

Buadze E., Bochorishvili R., Pailodze N., Abuladze N.

Ak. Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

The aim of the research was to investigate the toxicity of textile wipes “LNR “. The wipes coated with polymer as well as wipes coated with polymer and drug substance were studied on CBA mice.

It was found that both types of “LNR “ napkins do not cause any toxic effect, mortality or changes of internal organs of mice in acute and in chronic experiments.

The study of the cytotoxic effect of “LNR” wipes according to test of cell survival in tissue culture showed

that during contact exposure of the samples on cell wipes “LC” significant inhibition of culture growth observed in sample 1. If to accept for pronounced effect on the growth inhibition of 50% or more, such action has the napkin 1. If to accept for pronounced effect on the growth inhibition of 50% or more, such action has the napkin 1. If to accept for pronounced effect on the growth inhibition of 50% or more, such action has the napkin 1.

Keywords: textile wipes, Diabetic Foot, toxicity, animal testing (animal studies).

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ТЕКСТИЛЬНЫХ САЛФЕТОК «ЛНР»

Буадзе Е.П., Бочоришвили Р.И., Паилодзе Н.О., Абуладзе Н.Б.

Государственный университет им. А. Церетели, Кутаиси, Грузия

Изучена токсичность салфеток «ЛНР» в эксперименте на мышах линии СВА. Исследовались как салфетки только с полимерным покрытием, так и салфетки с полимерным покрытием и лекарственным средством (ЛС).

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что текстильные носители без ЛС и с ЛС на мышах в остром и хроническом опытах не вызывают токсических явлений, гибели или изменений внутренних органов.

რეზიუმე

საფეიქრო საფენების „ლნრ“ თვისებების კვლევა

ე. ბუაძე, რ. ბოჭორიშვილი, ნ. ფაილოძე, ნ. აბულაძე

აკ. წერეთელის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი, საქართველო

შესწავლილია ლნრ-ის საფენების ტოქსიკურობის საკითხი სვა ხაზის თაგვებზე. ექსპერიმენტი ტარდებოდა პოლიმერთა დაფენილ (დაფარულ) და პოლიმერთა და სამკურნალო ნივთიერებებით დაფენილ საფენებზე.

დადგენილია, რომ მწვავე და ქრონიკულ ექსპერიმენტში ტექსტილური მატარებლის ნიმუშები სამკურნალო საშუალებით და მის გარეშე ცხოველების მოწამვლას, სიკვდილის ან შინაგანი ორგანოების რაიმე ცვლილებებს არ იწვევენ.

* * *