

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 1 (226) Январь 2014

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 1 (226) 2014

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 ინგლისურ ენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულ ენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Суладзе Н.Н., Шишнишвили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Кобахидзе К.А. ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ.....	7
Kobidze T., Urushadze O., Afandiyev I., Nemsadze G., Loladze D. CLINICAL MANIFESTATION AND MANAGEMENT OF INTRAVENOUS MERCURY INJECTION: A CASE REPORT.....	11
Matoshvili Z., Petriashvili Sh., Archvadze A., Azaladze I. J POINT ELEVATION AS A PREDICTOR OF PREMATURE VENTRICULAR BEATS.....	16
Mahavir Senan, Petrosyan A. RELATIONSHIP BETWEEN EMOTIONAL STRESS AND CARDIOVASCULAR EVENTS	19
Дербак М.А., Болдижар П.А. КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ	25
Целуйко В.И., Крейнделъ К.Л., Вашакидзе З.С. ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	31
Gatsereia L., Sharvadze L., Karchava M., Dolmazashvili E., Tsertsvadze T. OCCURRENCE OF OCCULT HCV INFECTION AMONG HIV INFECTED PATIENTS IN GEORGIA.....	37
Симонидзе В.Г., Самушия О.С. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПАРКИНСОНА.....	41
Hasanova M., Asadov Ch., Alimirzoyeva Z., Mammadova T., Shirinova A. EFFICIENCY OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN ADMINISTRATION IN HEMOGLOBINOPATHY H	46
Romaniuk A., Tatsenko N., Smeyanov V., Movchan D., Moskalenko R. TATTOOS: THE RELATIONSHIP OF DIAGNOSTIC AND SEMANTIC MEANING	50
Кучукашвили З.Т., Чипашвили М.Д., Лекиашвили Л.Я., Микадзе М.Д. АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ	54
Дзnelashvili H.O., Kasradze D.G., Tavartkiladze A.G., Mariamidze A.G. ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ	59
Погорелов М.В., Калинин О.В., Гортинская Е.Н., Москаленко Р.А., Ткаченко Ю.А. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИТОЗАНОВОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ КОЖИ.....	65
Хачапуридзе Г.В., Леонов В.В. REDOX-ПОТЕНЦИАЛЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ТОНКОЙ КИШКИ И ПЕЧЕНИ ПРИ РАННЕМ ЭНТЕРАЛЬНОМ ПИТАНИИ ЧЕРЕЗ МИКРОЕЮНОСТОМУ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА	71

НАУКА

**ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

Суладзе Н.Н., Шишнихвили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Кобахидзе К.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

Патология здоровья человека, обусловленная дефицитом жизненно необходимых химических элементов, избытком как эссенциальных, так и токсичных микроэлементов, а также дисбалансом макро- и микроэлементов по сей день вызывает интерес ученых [10]. Однако, в настоящее время большое внимание привлекают микроэлементные аномалии техногенного происхождения. Особый интерес представляют промышленные регионы и мегаполисы, в которых уровень микроэлементного загрязнения достигает угрожающих размеров.

Антропогенное загрязнение природной среды микроэлементами из группы тяжелых металлов представляет серьезную угрозу для здоровья человека. Особо опасны для проживания зоны с повышенным содержанием свинца, мышьяка, ртути, кадмия и других токсических микроэлементов.

В последние годы в лабораторной диагностике наблюдается необходимость перехода с традиционных методов анализа биологических жидкостей на уровень тканевого анализа, тем более, что такие исследования актуальны при диагностике врожденных заболеваний, заболеваний, связанных со спецификой промышленного производства, накоплением ядов в различных тканях в результате длительного их воздействия. [3,6].

С целью установления степени загрязнения окружающей среды используются физические и химические методы, а также биоиндикаторы, такие как зубы, кости, кровь, ногти, волосы.

Установлено, что структура зуба с хронической точностью фиксирует метаболические изменения в организме, поэтому возможность определения в зубах человека химических загрязнителей *in situ* с использованием биопсии эмалевых образцов расширяет границы использования зубов в качестве монитора состояния здоровья человека [10].

Ввиду того, что накопленные металлы сохраняются в зубах человека и животных в течение всей жизни, большое внимание уделяется изучению патологических изменений в организме, опосредованных высоким уровнем

содержания особо токсичного свинца. Наибольшей опасности воздействия свинца подвергаются лица, проживающие в больших городах. Свинец изоморфен кальцию и легко его замещает в гидроксиапатитах зуба. Включенный в дентин свинец не выводится, как из других тканей и его постоянное присутствие является источником отравления организма [2,4,5].

Для мониторинга экологического состояния окружающей среды и ее влияния на организм человека большое значение имеет определение количества и распределения различных химических элементов в дентине и эмали зубов [1].

Исследование особенностей структуры и свойств биоминералов, формирующих различные компоненты зубов, представляет большой интерес для биоминералогии, физики и медицины, так как эмаль зубов и дентин являются наиболее высокоминерализованными биологическими тканями. Именно они наиболее удобны для исследований физическими методами с целью разработки новых биоминералогических подходов для изучения механизмов функционирования и заболеваний минерализованных биологических систем [1].

Известно, что минеральная компонента эмали и дентина, сформированная, в основном, нанокристаллами биоапатита, составляет, соответственно, 92-95% и 70-80% веса этих тканей [8]. Остальной вес приходится на водно-органическую матрицу, в которую погружены нанокристаллы биоапатита и других (примесных) минеральных нанофаз [9]. Значимую роль в функционировании и развитии заболеваний зубов играют различные элементы-примеси и, особенно, тяжелые металлы, входящие в состав эмали и дентина. Избыток или недостаток отдельных химических элементов, нередко, приводит к возникновению патологических состояний. Особой патогенностью отличаются тяжелые металлы-загрязнители среды обитания. Содержание химических элементов, в частности, металлов в минерализованных тканях коррелирует с их количеством в объектах окружающей среды, особенностями режима питания, а также заболеваниями минерализованных тканей [11].

Целью исследования явилось определение количества эссенциальных и токсичных микроэлементов в минерализованных тканях зубов, изучение степени их информативности для оценки элементного статуса детей в зависимости от состояния окружающей среды, а также выявление зависимости между элементным составом твердых тканей зубов и состоянием стоматологического статуса у детей.

Материал и методы. Обследованы 29 детей в возрасте 3-4 лет, которые, в зависимости от места проживания, были разделены на две группы: I группа – дети (n=10), проживающие в экологически относительно чистой зоне Тбилиси (Темка, Глдани) и II группа – дети (n=19), проживающие в экологически неблагоприятных районах (Площадь Свободы и прилегающие районы, Дидубе-Чугурети), в которых загрязнение атмосферного воздуха в несколько раз превышает максимально допустимый коэффициент [7].

Данные об уровне атмосферного загрязнения заимствованы из Центра развития и стратегических исследований Грузии [7]. В качестве объектов исследования использованы зубы, удаленные по медицинским показаниям.

Анализ твердых тканей зубов проводили методом рентгеновской флуоресцентной спектроскопии на рентгенофлуоресцентном спектрометре СЭП-01 «Элвакс» (Центр медицинской элементологии «Лаборатория биоэлемент»).

В биосубстрате определяли содержание девяти химических элементов: эссенциальных – кальция (Ca),

цинка (Zn), марганца (Mn) и железа (Fe); условно эссенциальных – рубидия (Rb), никеля (Ni), стронция (Sr) и токсичных – свинца (Pb) и ртути (Hg).

Стоматологическое обследование проводилось по стандартной методике: сбор анамнеза, осмотр, зондирование, перкуссия и т.д.

Данные обследования вносили в составленные нами специальные карты-анкеты.

Результаты и их обсуждение. Раздельная разработка исследований позволила вычислить и сопоставить средние значения содержания химических элементов в минерализованных тканях зубов с данными экологического состояния окружающей среды.

Полученные в результате проведенного анализа данные о содержании химических элементов в эмали и дентине зубов детей I группы, проживающих в экологически сравнительно благоприятных условиях, выявили, что показатели эссенциальных и условно эссенциальных элементов находились в пределах нормы. Содержание кальция, в среднем, составило 251013 мг/кг; цинка – 112,5 мг/кг; марганца – 6,44 мг/кг; железа – 126,09 мг/кг; рубидия – 0,43 мг/кг; никеля – 0,84 мг/кг; стронция – 86,2 мг/кг.

Исследование в твердых тканях зубов наличия токсичных элементов выявило минимальное повышение содержания свинца - 4,78 мг/кг (нормы Pb=0,34-4,01 мг/кг); показатель ртути находился в пределах нормы - 0,52 мг/кг (норма Hg=0,0-0,5 мг/кг) (таблица).

Таблица. Среднее содержание химических элементов в твердых тканях зубов (эмаль, дентин) детей в возрасте 3-4 лет (мг/кг)

Элементы	Данные детей, проживающих в экологически сравнительно чистой зоне (I группа)	Данные детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах (II группа)	Норма
Токсичные			
Pb (свинец)	4,78	7,21	0,34-4,01
Hg (ртуть)	0,52	0,77	0,0-0,5
Эссенциальные			
Ca(кальций)	251013	249704,8	250000-32800
Zn (цинк)	112,5	219,0	173-307
Mn (марганец)	6,44	6,18	0.23-30
Fe (железо)	126,09	107,58	32-338
Условно эссенциальные			
Rb (рубидий)	0,43	0,37	0.00-1.00
Ni (никель)	0,84	1,07	0.00-1.00
Sr (стронций)	86,2	101,27	59-129

Сопоставление данных содержания макро- и микроэлементов в твердых тканях зубов у детей I группы с данными их стоматологического состояния выявило минимальные процессы деминерализации эмали и дентина зубов - зафиксированы единичные кариозные полости.

У детей II группы, проживающих в районах с загрязнением атмосферного воздуха в несколько раз превышающем максимально допустимый коэффициент, анализ химических элементов выявил несколько пониженные показатели содержания эссенциальных элементов в минерализованных тканях зубов по сравнению с таковыми I группы, в частности, среднее значение кальция составляет 249704,8 мг/кг веса; марганца – 6,18 мг/кг веса; железа – 107,8 мг/кг веса. Исключением является показатель цинка в эмали и дентине зубов. В частности, его количество на 31,2% превышало установленную норму. Данное обстоятельство следует объяснить тем, что цинк характеризуется уменьшением эффективности процессов реминерализации, т.к. уменьшает проницаемость эмали и препятствует проникновению реминерализующих препаратов [11].

Сравнительный анализ данных детей обеих групп выявил, что состав токсичных элементов у детей II группы достоверно увеличен, в частности, свинец - на 44,5%, ртуть - на 12,5%, что отражается на состоянии полости рта у этих пациентов, выражаясь в декомпенсированной форме кариеса (рис.).

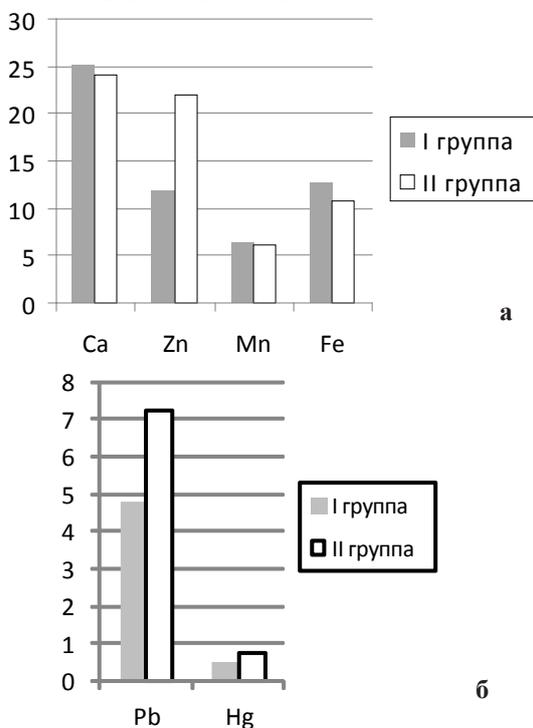


Рис. Содержание химических элементов в минерализованных тканях зубов у детей I и II групп (а – эссенциальные, б – токсичные)

В результате проведенного исследования выявлено, что на содержание макро- и микроэлементов в эмали и дентине зубов влияют экологические особенности региона проживания. Отклонения в состоянии стоматологического здоровья детей связаны с дисбалансом вышеуказанных элементов в минерализованных тканях зубов. Ухудшение состояния сопровождается увеличением содержания токсичных и уменьшением эссенциальных и условно эссенциальных элементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брик А.Б., Карбовский В.Л., Радчук В.В. с соавт. Биоминералогические подходы к изучению изоморфных замещений и мест локализации примесей в наноразмерных подсистемах эмали и дентина зубов. Минералогический журнал 2008; 30(4): 13-21.
2. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Женева :2002.
3. Горгомидзе Б.Е., Харисчаришвили И.З. Вопросы медицинской элементологии и значение определения микроэлементов в биосубстратах для диагностики и профилактики заболеваний репродуктивной системы. Экспериментальная и клиническая медицина 2006; 6(31): 60-62.
4. Европейское региональное бюро ВОЗ и ЕАОС. Здоровье детей и окружающая среда: обзор фактических данных. Будапешт: 2004.
5. Межправительственный форум по химической безопасности - четвертая сессия. Высокотоксичные пестициды - предварительное знакомство с проблемой во всем ее объеме и руководство по учету факторов риска. Банкок, Тайланд, 1-7 ноября 2003.
6. Федосеенко М.В. и др. Значение и роль микроэлементов в физиологии и патологии человека. Уч. пособие для студентов медиков. Иваново: 2004; 176.
7. Челидзе Т.Р., Енукидзе Л.Г. с соавт. Исследование содержания некоторых тяжелых металлов в волосах жителей основных городов Грузии методами дифференциально-импульсной полярографии и рентгенофлуоресцентной спектроскопии. Вестник Академии Наук Грузии (физическая химия) 2009; 35(4): 485-488.
8. Шпак А.П., Карбовский В.Л., Трачевский В.В. Апатиты. Киев: Академперіодика; 2002: 414.
9. Brik A.B., Kenner G.H, Brik V.B. et al. EPR of the Impurity Crystal Phases in Biominerals and Their Synthetic Analogues. Mineralog. Journal. 2001; 23(1): 23-37.
10. Richard J.M. Lynch. Zinc in the mouth, its interactions with dental enamel and possible effects on caries. International Dental Journal 2011; 61 (supp 3): 46-54.
11. Shpak A.P., Brik A.B., Karbovskiy V.L., Posenfeld L.G. Properties of nanoscale particles on the basis of metals localized into biological tissues. Progress in physics of metals. 2003; 4(4): 303-336.

SUMMARY

THE ELEMENTAL COMPOSITION OF TEETH HARD TISSUES DEPENDING ON THE STATE OF THE ENVIRONMENT

Suladze N., Shishniashvili T., Margvelashvili V., Kobakhidze K.

Tbilisi State Medical University; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

At present, great attention is paid to the origin of man-made micro elemental anomalies.

To monitor the state of the environment and its effects on the human body, of great importance is the determination of the amount and distribution of various chemical elements in the dentin and enamel of the teeth. To determine the essential (Ca, Zn, Mn, Ni), conditionally essential (Rb, Ni, Sr) and toxic (Pb, Hg) trace elements in the mineralized tissues of the teeth and to identify the relationship between the elemental composition of the tooth structure and the state of the general and dental health depending on the state of the environment, we have examined 29 children aged 3-4 years who have carried out analysis of hard tissue of teeth (teeth used for remote medical reasons) for the maintenance of nine chemical elements.

Children living in a relatively environmentally favorable conditions essential value and conditionally essential elements in the mineralized tissues of the teeth were within normal limits, and toxic elements slightly increased limits that differ from those of children living in environmentally disadvantaged areas. In particular, these essential elements were significantly reduced (except for zinc), as indicators of toxic elements - mercury and lead, increased by 12.5% and 44.5%, respectively, which is clearly reflected on the state of dental health because noted decompensated form of tooth decay.

Thus, deviations in a state of general and dental health of children associated with an imbalance of macro-and microelements in the mineralized tissues of the teeth.

Keywords: microelements, dental tissues, environment.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Суладзе Н.Н., Шишниашвили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Кобахидзе К.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

Микроэлементные аномалии техногенного происхождения по сей день привлекают внимание исследователей. Для мониторинга экологического состояния окружающей среды и его влияния на организм человека большое значение имеет определение количества и распределения различных химических элементов в дентине и эмали зубов.

С целью определения эссенциальных (Ca, Zn, Mn, Fe), условно эссенциальных (Rb, Ni, Sr) и токсичных (Pb, Hg) микроэлементов в минерализованных тканях зубов и выявления зависимости между элементным составом зубной ткани и состоянием общего и стоматологического здоровья в зависимости от состояния окружающей среды обследованы 29 детей в возрасте 3-4 года, у которых проводили анализ твердых тканей зубов (использовались зубы, удаленные по медицинским показаниям) на содержание вышеуказанных химических элементов.

У детей, проживающих в экологически сравнительно благоприятных районах, показатели содержания эссенциальных и условно эссенциальных элементов в минерализованных тканях зубов находились в пределах нормы, а токсичные элементы незначительно превышали допустимые нормы, что отличалось от данных детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах. В частности, данные эссенциальных элементов были значительно понижены (кроме цинка), а показатели токсичных элементов (ртуть и свинец) повышены на 12,5% и 44,5%, соответственно, что отражалось на состоянии стоматологического здоровья, выражаясь в декомпенсированной форме кариеса.

Таким образом, отклонения в состоянии общего и стоматологического здоровья детей связаны с дисбалансом макро- и микроэлементов в минерализованных тканях зубов.

რეზიუმე

კბილის მაგარ ქსოვილებში ქიმიურ ელემენტთა შემადგენლობის და გარემო პირობების ურთიერთკავშირი

ნ. სულაძე, თ. შიშნიაშვილი, ვ. მარგველაშვილი, ქ. კობახიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

სადღეისოდ დიდი ყურადღება ექცევა ტექნოგენური წარმოშობის მიკროელემენტურ ანომალიებს.

გარემო პირობების ეკოლოგიური მდგომარეობის და ადამიანის ორგანიზმზე მისი გავლენის მონიტორინგისათვის დიდი მნიშვნელობა ენიჭება კბილის მინანქარში და დენტინში სხვადასხვა ქიმიურ ელემენტთა რაოდენობის განსაზღვრას.

კბილის მინერალიზებულ ქსოვილებში ესენციური (Ca, Zn, Mn, Fe), პირობითად ესენციური (Rb, Ni, Sr) და ტოქსიკური (Pb, Hg) მიკროელემენტების განსაზღვრისათვის, კბილის ელემენტურ შემადგენ-

ლობასა და ადამიანის ზოგად და სტომატოლოგიურ ჯანმრთელობას შორის დამოკიდებულების გამოსავლენად გამოკვლეულია 3-4 წლის ასაკის 29 ბავშვი, რომლებსაც ჩაუტარდა კბილის მაგარ ქსოვილთა ანალიზი ზემოაღნიშნული ქიმიური ელემენტის შემცველობაზე.

ბავშვებში, რომლებიც ცხოვრობენ ეკოლოგიურად შედარებით ხელსაყრელ პირობებში, კბილის მაგარ ქსოვილებში ესენციური და პირობითად ესენციური ქიმიური ელემენტების შემცველობა მერყობდა ნორმის ფარგლებში, ხოლო ტოქსიკური ელემენტები მცირედ აღარბებდა დასაშვები ნორმის ფარგლებს, რაც ძირეულად განსხვავდება იმ ბავშვთა მონაცემებისაგან, რომლებიც ცხოვრობენ ეკოლოგიურად დაბინძურებულ რაიონებში. კერძოდ, ესენციურ ელემენტთა მონაცემები იყო ნორმაზე დაბალი, ხოლო ტოქსიკური – საგრძნობლად მომატებული: ვერცხლისწყალი – 12,5%-ით, ტყვია 44,5%-ით, რაც მნიშვნელოვნად აღსაყრება სტომატოლოგიურ ჯანმრთელობაზე, რაზეც მოწმობს აღნიშნულ კონტიგენტში კარიესის დეკომპენსირებული ფორმის არსებობა.

ამრიგად, ბავშვთა ზოგადი და სტომატოლოგიური ჯანმრთელობა დამოკიდებულია კბილის მინერალური ქსოვილების მაკრო- და მიკროელემენტთა დისბალანსზე.

CLINICAL MANIFESTATION AND MANAGEMENT OF INTRAVENOUS MERCURY INJECTION: A CASE REPORT

¹Kobidze T., ¹Urushadze O., ²Afandiyev I., ¹Nemsadze G., ¹Loladze D.

¹Acad. N. Kipshidze Central University Clinic, Tbilisi, Georgia; ²Toxicology Center MoH of Azerbaijan, Baku

Clinical cases of intoxication by inhaled mercury and its compounds have been studied and described in a number of publications in different countries of the world [1-9], yet the cases of intravenous mercury injection in the suicidal intent are quite rare. We'd like to draw your attention to the clinical case of mercurialism developed after intravenous mercury injection, encountered in our practice.

Case report. Patient M.S., 22 year old male, single, unemployed. Outpatient card number N16943. Referred to Acad. N. Kipshidze Central University Clinic for medical assistance on November 19, 2012, with the complaints on: weakness, insomnia, loss of appetite, headache, pain, numbness and muscle fasciculations in lower extremities, tremor in fingers on tiredness, loss of work ability. As

reported by the parents, the patient would get tired easily, first he appeared to be out of mood and apathetic, but during the last 2 years he got very excitable and nervous, and would get "out of state" easily. History of illness: The patient injected himself with 20 ml. of antifreeze (ethylene glycol) intravenously 2.5 months ago (July of 2012) with the intent of suicide. According to his report, the injection did not result in any symptoms and he felt himself as usual. After 1 week since the first injection, he repeatedly injected himself intravenously with 20 ml. of homemade vodka in the same intent. Again, as he reports, the event passed without any symptoms or reaction. General condition was unchanged. After 1 week from the second injection and 2 weeks from the first one, he injected himself intravenously with the single mercury dose in the attempt of suicide again,

and the next day he did several intravenous self-injections of mercury again (he extracted the metal mercury from medical thermometers). He couldn't remember the exact dose of injected mercury, but he had probably used several (8 or 9) thermometers = 16-18 grammes of Hg.

Several minutes after the last injection he developed shivers and then fever up to 39.5°C. The fever lasted for 2 days. He did not refer to doctor on that occasion. He gradually developed weakness, loss of appetite, headache, insomnia, decreased work ability and excitability afterwards, which were later accompanied by numbness, odd feeling of coldness and "creeping ants" in limbs and then pain in the lower extremities. Due to the progression of above mentioned symptoms he referred to the regional hospital after 2.5 months since the last injection, from where he was admitted to Acad. N. Kipshidze Central University Hospital.

The patient has no history of hereditary disorders. Reported to have undergone the common childhood infections in the past. Denied to have been infected with TB or STDs. Also denied to have ever used narcotic, psychotropic and/or psycho-dysleptic drugs, denied the alcohol abuse as well; He is a moderate tobacco consumer.

Objective signs: Constitution type – asthenic. Skin is pale, clean. Subcutaneous fat tissue moderately developed. Lymphatic nodes not palpable. Body temperature – 36.6°C.

Cardiovascular system: Heart borders within normal range. HR – 82. T/A – 125/60 mmHg. Cardiac tones are clear, well audible.

Respiratory system: Breathing is rhythmic, 20 per min. Single dry rales can be auscultated on the background of normal vesicular sounds. SpO₂ 97%

Gastrointestinal system: Oral mucosa pale pink-colored, gums degraded, bleeding. Tongue is dry, pink and clear. Abdomen is involved in breathing, no pain or tenderness by palpation. Epigastric zone is sensitive. The lower margin of liver does not come out of the right costal margin.

Genitourinary system: Kidneys can't be palpated by bimanual palpation. Percussion symptom negative bilaterally. Urination is normal.

Patient is alert and adequately oriented in time, place and environment. Pupils are equal-sized and normal-shaped. Photo-corneal reflexes are preserved. Function of cranial nerves are preserved. The patient does the coordination tests adequately. Range of motion preserved in all limbs. All types of sensation preserved. There are observable fasciculations in lower limbs. Deep tendon reflexes in upper limbs are brisk, while in lower limbs the knee and Achilles reflexes are decreased.

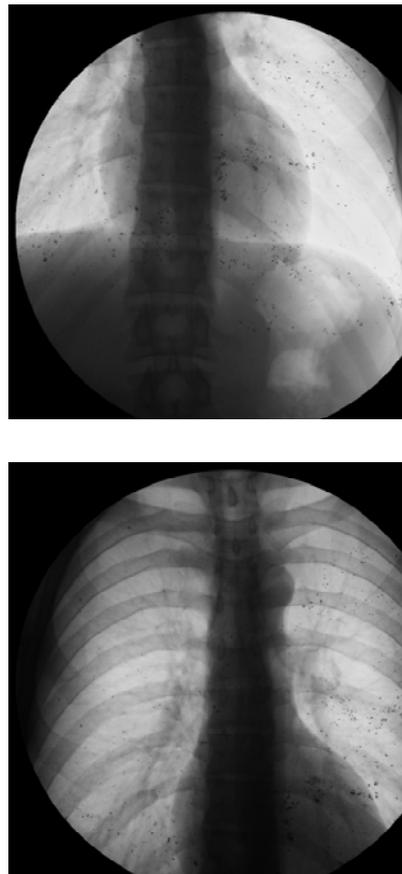


Fig. 1. Chest X-Ray film (29.11.2012) – Anterior-Posterior projection

ENMG: Conduction velocity in motor neuron axons of the tested peripheral nerve is within normal limits. The reliable data of potentials from sensory nerve fibers could not be registered due to constant hyperkinesia. The needle EMG test registered the polyphasic motor potentials from N. Tibialis anterior dextra, duration of which did not much exceed the normal levels.

Blood biochemistry tests: Glucose – 5.1; Alt – 34.4; Ast – 71.9; LDH – 552; cholesterol – 4.8 mmol/dl; creatinine – 73; thyroid hormones: Free T₃ – 0.329 ng/dl; TSH – 2.89 MicU/ml; Free T₄ – 1.94 ng/dl. Plasma concentration of elements: Titanium – 0.2654 mcg/ml (N – 0.7); Manganese – 0.0631 mcg/ml; Nickel – 0.0101 mcg/ml; Copper – 1.1494 mcg/ml; Zinc – 0.5190 mcg/ml; Selenium – 0.0340 mcg/ml; Arsenicum – 0.0476 mcg/ml; Strontium – 0.0332 mcg/ml; Hydrargyrum – 0.0754 mcg/ml; Lead – 0.1090 mcg/ml.

Multi-layer CT scan. Thorax without deformation. Mediastinum not shifted. Trachea is not narrowed, no external pressure observed. Lumen diameter unchanged. There are no observable enlarged lymph nodes in mediastinum. Multiple small foci of metal density are seen in the pulmonary parenchyma bilaterally, more densely in the left basal segment level; the same particles can be seen in the right

ventricle myocardial projection, VII hepatic segment area and the cortical layer of the right kidney. No free fluid or air pattern can be seen neither in pleural cavity bilaterally, nor in pericardial cavity.

Pulmo: Multiple small-sized high density spots (bodies of unknown origin) are imaged practically throughout the whole area of the left lung.

High density spots of alien bodies are also seen in the right lung, though in the less quantity. Phrenicocostal sinuses are unchanged. Cor: Borders are within normal range.

CT scans

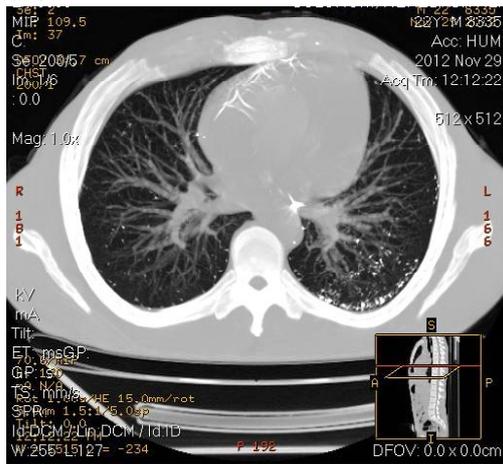


Fig. 2. CT, axial plane, lung window. MIP reconstruction. Multiple round-shape small-sized high (metal) density nodular opacities can be seen in pulmonary parenchyma bilaterally

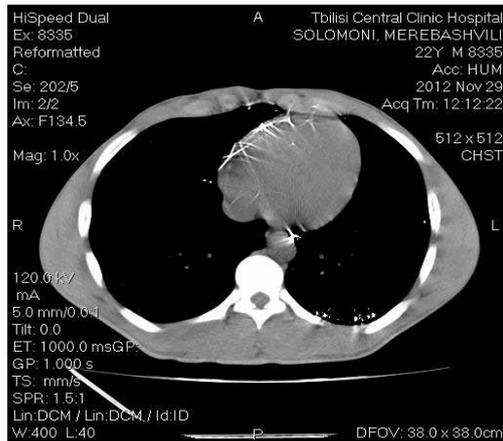


Fig. 3. CT, axial plane, mediastinal window

Multiple round-shape small-sized high (metal) density nodular opacities are seen in pulmonary parenchyma bilaterally and in the right ventricle wall at cardiac projection

Conclusion: The results of the applied tests and the medical history data give us the evidence to conclude that we have a case of acute intoxication by injected metal mercury – somatogenic phase.



Fig. 4. CT, coronary reconstruction. Diaphragmatic surface and medial margin of liver shows multiple round-shape small-sized high (metal) density nodular opacities

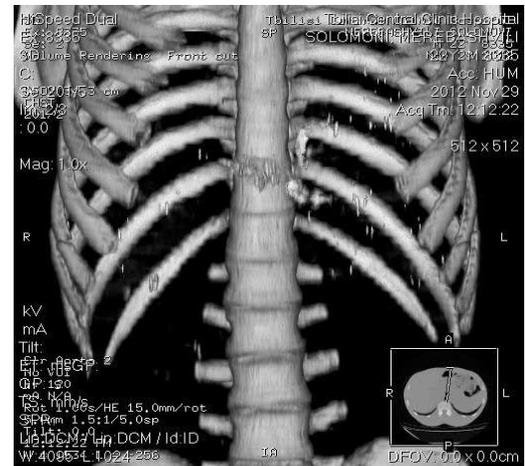


Fig. 5. CT, 3D reconstruction. Multiple round-shape small-sized high density nodular opacities of different localizations are observed

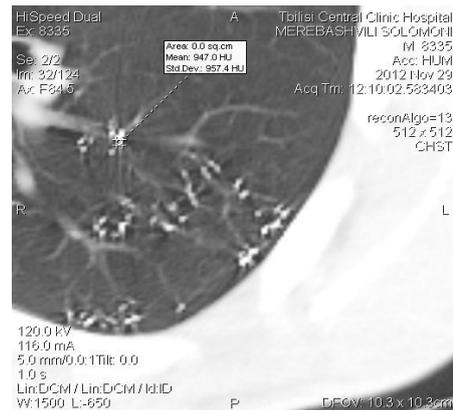


Fig. 6. CT, axial plane, lung window. Density of parenchymal foci – 947 HU.

Diagnosis: Toxic effects of mercury and its compounds. T 51.1. Toxic polyneuropathy. G 62.2. The patient was registered at the Center of Narcology and Psychological Health and the outpatient treatment was initiated immediately. He was also consulted at the Toxicology Center of Azerbaijan in Baku.

Treatment strategy involved:

Specific antidote therapy: DMPS (unithiol), Sodium thio-sulfate solution, according to scheme (unithiol 20 mg/kg as 24-hour dose), 1-month alternating therapy, followed by Succimer tablets according to scheme.

Neuroleptic drugs – chlorprothixene 5mg (Truxal 1 tab.) at bedtime, antidepressant – paroxetine 20 mg (Rexetin 1 tab.) in the morning, anxiolytic drug – Medazepam 0.5 tab. bid, morning and evening; Detoxication therapy (Reamberin 400.0; Isotonic glucose solution and salt solutions); Thiogamma through i/v infusion, 24-hour dose 0.6 gr, dissolved in 5% glucose solution, during 1 month; Actovegin and Nivalin i/m injections.

After 1 month from the beginning of treatment according to the above mentioned scheme, the blood biochemical tests showed no changes. Concentration of mercury in blood decreased only insignificantly (134 microgram/L to 105 microgram/L). General condition was dramatically improved, self-feeling is good, sleep went back to normal pattern, the patient feels himself more energetic, actively is involved in the household activities.

According to the data by the American Academy of Clinical Toxicology, only 30 cases of metal mercury injection are known in clinical practice internationally. However, we could not find the description and/or treatment of similar case of injecting ethylene glycol, homemade vodka and metal mercury by the same patient during the short period of time in relevant information sources.

There are also significant discrepancies about the effectiveness of chelation therapy. According to the data by German toxicologists [8], neither DMPS nor DMSA can effectively decrease the amount of metal mercury in cases of intravenous injection. However, our Brazilian colleagues [1] have described the case of effective treatment of metal mercury intoxication developed through intraarterial injection, where the treatment resulted in the meaningful decrease of mercury concentration in the urine (from 1419.9 g/gC (October, 2009) to 357.1 g/gC (March, 2010) and from 51.2 (June, 2011) to 44.7 g/gC (December, 2011)).

In our case, after one month of chelation therapy the concentration of mercury in serum remained practically the same, whereas the general condition of the patient was dramatically improved. The latter can be explained by the effects of managing psychological disorder and treatment of polyneuropathy, also the involvement of compensatory mechanisms pertinent to the age.

REFERENCES

1. Ansell J., Thurairajab R., Johnson E., Pearcy R., Persadd R., Whittlestoned T. Subcutaneous mercury injection into scrotum: Case report and review of the literature. *British Journal of Medical and Surgical Urology* 2010; 3; 36-38.

2. Caravati M.E. et al. Practice Guideline Elemental mercury exposure An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management American Association of Poison Control Centers, Washington, District of Columbia, USA. *Clinical Toxicology* 2008; 46: 1–21.

3. De Capitani EM. et al. Parenteral metal mercury injection after accident with a thermometer. *UINCAMO-Campinas SP, Brazil*: 2012.

4. Dimaval J.R. Scientific Product. Monograph Edition 7.1 Chem.-pharm. Fabrik: 2009.

5. Eyer F., Felgenhauer N., Pfab R., Drasch G., Zilker Th. Neither DMPS nor DMSA is Effective in Quantitative Elimination of Elemental Mercury After Intentional IV Injection. *Clinical Toxicology* 2006; 44:395–397.

6. Friesenbichler J., Maurer-Ertl W., Leithner A., Friesenbichler et al. Auto-aggressive metallic mercury injection around the knee joint: a case report *BMC Surgery* 2011, 11:31

7. Pelcova D., Luka E., Urban P., Preiss J., Rysava R., Lehenhart P., Okrouhlik B., Fenclova Z., Lebedova J., Stejskalova A., Ridzon P. Mercury intoxication from skin ointment containing mercuric ammonium chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75 (Suppl): 54-59.

8. Nash S., Dargan P., Thomas S., College of Emergency Medicine Guideline on Antidote Availability for Emergency Departments. Royal Liverpool Hospital and Guy's & St Thomas' Poisons Unit May 2008.

9. Nisse P., Labat L., Ferraro-Crombez A., Onimus Th., Olichon D., Saulnier F., Mathieu-Nolf M. Tentative de suicide par injection intraveineuse de mercure. A propos d'un cas Suicide attempt by intravenous injection of elemental mercury. A case report. *Ann Toxicol Anal.* 2011; 23(3): 1-5.

SUMMARY

CLINICAL MANIFESTATION AND MANAGEMENT OF INTRAVENOUS MERCURY INJECTION: A CASE REPORT

¹Kobidze T., ¹Urushadze O., ²Afandiyev I.,
¹Nemsadze G., ¹Loladze D.

¹Acad. N. Kipshidze Central University Clinic, Tbilisi, Georgia; ²Toxicology Center MoH of Azerbaijan, Baku

Intentional self-injection of metallic mercury case report is presented. A 22 year old man with a past medical history of ethylene glycol suicidal poisoning was admitted to a Acad. N. Kipshidze Central University Clinic in Tbilisi, four months after deliberate intravenous injection of an unknown quantity of metallic mercury from several thermometers into his antecubital vein. After 2 months of asymptomatic period, the patient began to complain of pain and tremor in limbs, fatigue and skin rash. CT scan of the thorax and the abdomen confirmed multiple small opacities of metallic density in both lungs, liver and right kidney. After the procedure the patient was transferred to the toxicology center in Baku, Azerbaijan for chelation therapy.

On arrival no biochemical abnormalities in hepatic or renal function or clinical pulmonary malfunction were detected, despite presence of slight symptoms of erethism, tremor, mercurialis, knee joints arthralgia and lower extremities weakness. Chelation therapy with intramuscular injection of Unithiol (DMPS) was started in dose of 20mg/kg/day. After one month of chelation therapy, mercury blood concentration slowly decreased from initially 134 microgram/L to 105 microgram/L. This case report demonstrates mild acute toxicity following intravenous administration of unknown amounts of elemental mercury. Because of chelation therapy can remove approximately 1 mg of mercury per day the patient was recommended further long-term DMPS treatments under the control blood mercury levels. It is concluded that clinical manifestations of intravenous elemental mercury intoxication may be delayed despite significant increase in blood mercury level.

Keywords: Intravenous mercury injection, toxicity, chelation therapy.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНУТРИВЕННОЙ ИНЪЕКЦИИ РТУТИ

¹Кобидзе Т.С., ¹Урушадзе О.П., ²Эфендиев И.Н.,
¹Немсадзе Г.Ш., ¹Лоладзе Д.Г.

¹Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе, Тбилиси, Грузия; ²Республиканский токсикологический центр МЗ, Баку, Азербайджан

В статье описан случай умышленной внутривенной инъекции металлической ртути. 22-летний мужчина с отравлением этиленгликолем суицидального характера в анамнезе, четыре месяца спустя после преднамеренной внутривенной инъекции в локтевую вену неизвестного количества металлической ртути, собранной им из нескольких термометров, был госпитализирован в Центральную университетскую клинику им. Н. Кипшидзе, Тбилиси. После 2-месячного бессимптомного периода, пациент стал жаловаться на боли и дрожь в конечностях, быструю утомляемость и кожную сыпь. Проведенная компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости подтвердила наличие нескольких небольших затемнений металлической плотности в обоих легких, печени и правой почке. После обследования и процедур пациент для дополнительной консультации и проведения хелирующей терапии был направлен в токсикологический центр в Баку. Дополнительное обследование, несмотря на наличие симптомов повышенной возбудимости, тремора, обусловленного интоксикацией ртутью, артралгии коленных суставов и слабости в нижних конечностях, клинических легочных проявлений отравления и биохимических отклонений в функции печени и почек не выявило. Пациенту

была начата хелирующая антидотная терапия путем внутримышечного введения унитиола в дозе 20 мг/кг/сут. Спустя месяц после хелирующей терапии уровень ртути в крови стал медленно снижаться и составил 105 мкг/л, взамен предыдущего показателя - 134 мкг/л. Описанный случай показывает незначительную токсичность металлической ртути при внутривенном введении. Поскольку хелирующая терапия позволяет удалить из организма человека всего около 1 мг ртути в день, пациенту было рекомендовано продолжить долгосрочное применение унитиола под контролем уровня ртути в крови. Таким образом, клинические проявления интоксикации элементарной (металлической) ртутью при внутривенном введении может быть отсрочено во времени, несмотря на значительное увеличение содержания уровня ртути в крови.

რეზიუმე

ვერცხლისწყლის ინტრავენური ინექციის კლინიკური შემთხვევა

¹თ. კობიძე, ¹ო. ურუშაძე, ²ი. ეფენდიევი, ¹გ. ნემსაძე, ¹დ. ლოლაძე

¹ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო; ²აზერბაიჯანის ტოქსიკოლოგიური ცენტრი, ბაქო

სტატიაში აღწერილია ლითონური ვერცხლისწყლის ინტრავენურად განზრახ ინექციის შემთხვევა. 22 წლის მამაკაცი, ანამნეზში ეთილენგლიკოლით სუიციდური მოწამვლის ეპიზოდით, იდაყვის ვენაში სხვადასხვა თერმომეტრიდან მოგროვილი ლითონური ვერცხლისწყლის უცნობი რაოდენობის ინტრავენურად განზრახ ინექციიდან ოთხი თვის შემდეგ ჰოსპიტალიზებულ იქნა ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალურ საუნივერსიტეტო კლინიკაში, თბილისში. ორთვიანი უსიმპტომო პერიოდის შემდეგ პაციენტი აღნიშნავდა ტკივილს და კანკალს კიდურებში, ადვილად დაღლილობას და გამონაყარს კანზე. ჩატარებულმა გულმკერდის და მუცლის ღრუს კომპიუტერულ ტომოგრაფიამ დაადასტურა ორივე ფილტვში, ღვიძლსა და მარჯვენა თირკმელში ლითონური სიმკვრივის რამდენიმე მცირე ზომის დაჩრდილვის არსებობა. გამოკვლევისა და პროცედურების შემდეგ დამატებითი კონსულტაციისა და ქელატოთერაპიისათვის პაციენტი გაგზავნილ იქნა ბაქოში, ტოქსიკოლოგიურ ცენტრში. მიუხედავად ვერცხლისწყლით ინტოქსიკაციით გამოწვეული მომატებული აღზნებადობის სიმპტომის და ტრემორის, მუხლის სახსრის ართრალგიის და ქვედა კიდურებში სისუსტისა, დამატებითმა გამოკვლევებმა მოწამვლის ფილტვისმიერი კლინიკური გამოვლინებები და ბიოქიმიური გადახრები ღვიძლის

და თირკმლების ფუნქციაში არ დაადგინდა. პაციენტს დაეწყო ანტიდოტური ქელატოთერაპია უნითოლის ინტრამუსკულური შეყვანით, დოზით 20 მგ/კგ/დღე-ღამეში. ერთთვიანი მკურნალობის შემდეგ სისხლში ვერცხლისწყლის შემცველობამ თანდათანობით დაიწყო კლება და შეადგინა 105 მკგ/ლ, ნაცვლად 134 მკგ/ლ-ისა. ვინაიდან ქელატოთერაპია იძლევა ორგანიზმიდან დღე-ღამეში დაახლოებით მხოლოდ 1 მგ ვერცხლისწყლის გამოდენის შესაძლებლობას, პაციენტს მიეცა

მეთვალყურეობის ქვეშ უნითოლის ხანგრძლივად გამოყენების რეკომენდაცია. აღწერილი შემთხვევა ადასტურებს ლითონური ვერცხლისწყლის ნაკლებ ტოქსიკურობას ინტრავენურად შეყვანის შემთხვევაში. ამრიგად, ლითონური ვერცხლისწყლის ინტრავენურად შეყვანით გამოწვეული ინტოქსიკაციის კლინიკური გამოვლინება, მიუხედავად სისხლში ვერცხლისწყლის შემცველობის მნიშვნელოვანი მომატებისა, შესაძლოა გახანგრძლივებულ იქნას დროში.

J POINT ELEVATION AS A PREDICTOR OF PREMATURE VENTRICULAR BEATS

¹Matoshvili Z., ²Petriashvili Sh., ¹Archvadze A., ¹Azaladze I.

¹Central University Clinic after N. Kipshidze, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine №1, Georgia

Early repolarization pattern (ERP) is a common ECG variant, characterized by J point elevation manifested either as terminal QRS slurring (the transition from the QRS segment to the ST segment) or notching (a positive deflection inscribed on terminal QRS complex) associated with concave upward ST-segment elevation and prominent T waves in at least two contiguous leads [3]. The J point deflection occurring at the QRS-ST junction (also known as Osborn wave or J wave) was first described by Osborn. Osborn described the classic J-wave in experimental hypothermia [8]. Dogs subjected to hypothermia developed spontaneous VF that was preceded by the development of J waves [8]. The J wave, which was attributed to a current of injury (hence the term 'J') was later termed the Osborn wave. Further experiments demonstrated that hypothermic J waves are presumably the ECG reflection of increased dispersion of repolarization caused by a disproportionate abbreviation of the epicardial action potential compared to the endocardium [2]. ER is a common ECG pattern characterized by J-point and ST segment elevation in 2 or more contiguous leads. The presence of ER pattern in the precordial leads has been considered a benign phenomenon, but recently its presence in the inferior and/or lateral leads has been associated with idiopathic VF in case-control studies (ER syndrome) [1,4,5,7,10,11]. Furthermore, the ER ECG pattern is associated with an increased risk of arrhythmic death and mortality in epidemiological studies, either as a primary cause of sudden death or in conjunction with concurrent cardiac disease [6,9,12,13].

There are some opinions that level of J point elevation may be has some predictive value. But there are not date

that shows that J point elevation is correlated to premature ventricular beats. Final aim of this study was to declare correlation between J point elevation and premature ventricular beats.

Material and methods. 36 patients were included in this observation. There are 36 patients (19-68 years old) with early repolarization ECG patterns, who admitted in central university hospital named after N.Kipshidze from 2009 to 2013 years, without exclusion criteria.

Inclusion Criteria. ECG patterns of early repolarization, J point elevation.

Exclusion Criteria. Coronary artery disease, Structural heart disease, manifest ECG pattern of another inherited primary arrhythmia syndromes (eg.: Brugada Syndrome, Long QTs, Short QTs) and family history of sudden cardiac death.

Methods of Investigation. ECG, Exercise ECG (Treadmill), Echocardiography, Existing Coronary Angiography data, Ambulatory 24 hours ECG monitoring

All this 36 patients were admitted by level of J point elevation in two groups. First group – 12 patients with J point elevation $\geq 0,15\text{mV}$; Second Group – another 24 patients with J point elevation $< 0,15\text{ mV}$.

We make 24 h ECG holter monitoring all this patients to evaluate absolute number of premature ventricular beat during 24 h. Before and during this monitoring patients don't take any antiarrhythmic drugs.

Table. J point elevation and Premature Ventricular Beat

I Group (N=12)		II Group (N=24)		t	p
Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation		
2286.0	1762.12	1329.00	871.95	2.196	0.035

Results and their discussion. In the first group (J point elevation $\geq 0,15$ mV) sum of premature ventricular beats were 27432, in the second group (J point elevation $< 0,15$ mV) sum of premature ventricular beats were 31 896.

Mean number of premature ventricular beats calculated for one patient (in the first group) was 2286. Mean number of premature ventricular beats calculated for one patient (in the second group) was 1329. In the first group there is 1,72 fold higher number of premature ventricular beats than second group.

Variables are expressed as mean \pm SD, The analysis was performed using Student's t test, statistical tests were two-tailed, and a p value < 0.05 was considered statistically significant. statistical analyses were performed using SPSS version 17.0.

The results of this observational study shows that there is 1,72 fold higher number of premature ventricular beats in first group. So, J point elevation equal or more then 0,15mV, is more arrhythmogenic and induces premature ventricular beats. This is principally new and very important result.

REFERENCES

1. Abe A., Ikeda T., Tsukada T., et al. Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: insights into alternative pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm*. 2010; 7(5): 675-82.
2. Antzelevitch C., Yan G.X. J wave syndromes. *Heart Rhythm*. 2010; 7(4): 549-58.
3. Derval N., Shah A., Jaïs P. Definition of Early Repolarization, A Tug of War. *Circulation* 2011; 124: 2185-2186.
4. Derval N., Simpson C.S., Birnie D.H. et al., Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(7): 722-8.
5. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquie JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008;358:2016–2023.

6. Haruta D., Matsuo K., Tsuneto A., et al. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011; 123(25): 2931-7.
7. Nam G.B., Ko K.H., Kim J. et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2010; 31(3): 330-9.
8. Osborn J.J. Experimental hypothermia; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol*. 2003; 175(3): 389-98.
9. Patel R.B., Ng J., Reddy V. et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3(5): 489-95.
10. Rosso R., Kogan E., Belhassen B. et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(15): 231-8.
11. Rosso R., Adler A., Halkin A., et al. Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm*. 2011; 8(6): 923-9.
12. Sinner M.F., Reinhard W., Muller M., et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med*. 2010; 7(7): 100-314.
13. Tikkanen J.T., Anttonen O., Junttila M.J. et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009; 361(26): 2529-37.

SUMMARY

J POINT ELEVATION AS A PREDICTOR OF PREMATURE VENTRICULAR BEATS

¹Matoshvili Z., ²Petriashvili Sh., ¹Archvadze A., ¹Azaladze I.

¹Central University Clinic after N. Kipshidze, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine №1, Georgia

Early repolarization pattern (ERP) is a common ECG variant, characterized by J point elevation manifested either as terminal QRS slurring (the transition from the QRS segment to the ST segment) or notching (a positive deflection inscribed on terminal QRS complex) associated with concave upward ST-segment elevation and prominent T waves in at least two contiguous leads.

36 patients were included in this observation. There are 36 patients (19-68 years old) with early repolarization ECG patterns. All this 36 patients were divided into two groups according to their level of J point elevation. First group consisted of 12 patients with J point elevation $\geq 0,15$ mV; second group – of 24 patients with J point elevation $< 0,15$ mV. We make 24 h ECG holter monitoring all this patients to evaluate absolute number of premature ventricular beat during 24 h. Before and during this monitoring patients don't take any antiarrhythmic drugs. In the first group (J point elevation $\geq 0,15$ mV) sum of premature ventricular beats were 27432, in the second group (J point elevation $< 0,15$ mV) sum of premature ventricular beats were 31 896.

The results of this observational study shows that there is 1,72 fold higher number of premature ventricular beats in first group. So, J point elevation equal or more then 0,15mV, is more arrhythmogenic and induces premature ventricular beats. This is principally new and very important result.

Keywords: Early repolarization pattern, J point elevation, ventricular beats, 24h ECG (Holter) monitoring.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕВАЦИИ ТОЧКИ J В РАЗВИТИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ЭКСТРАСИСТОЛ

¹Матошвили З.Т., ²Петриашвили Ш.Г.
¹Арчвадзе А.Т., ¹Азаладзе И.Г.

¹Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе, Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет; департамент внутренних болезней №1, Грузия

Целью исследования явилось определение прогностической ценности элевации точки J. Критерием оценки взято суточное количество желудочковых экстрасистол. В исследование включены 36 пациентов с синдромом ранней реполяризации (элевацией точки J). В зависимости от степени элевации точки J пациенты распределены в две группы: первую группу составили 12 пациентов с элевацией точки J $\geq 0,15$ mV, вторую группу – 24 пациента с элевацией точки J $< 0,15$ mV. Критериями исключения явились ишемическая болезнь сердца (ишемическая болезнь определялась на основе нагрузочной пробы, анамнеза больного или коронарографических данных), структурные патологии сердца (исключение осуществлялось по результатам эхокардиоскопии), врожденные аритмогенные синдромы (синдром Бругады, синдром пролонгированного и укороченного интервала QT) и семейный анамнез внезапной смерти. Мониторинг пациентов осуществлялся суточным Холтеровским мо-

нитированием. Получены следующие результаты: в первой группе общее количество желудочковых экстрасистол составило 27 432, среднее количество на одного пациента – 2 286; во второй группе общее количество желудочковых экстрасистол – 31 896, среднее количество на одного пациента – 1 329. Анализ результатов выявил, что количество желудочковых экстрасистол на 1,72 (72%) раза больше в первой группе, чем во второй. Исходя из полученных данных исследования, следует заключить, что элевация точки J $\geq 0,15$ mV может способствовать развитию аритмии.

რეზიუმე

J წერტილის ელევაციის დონის პროგნოზული მნიშვნელობა პარკუტოვანი ექსტრასისტოლის განვითარებისათვის

¹ზ. მათოშვილი, ²შ. პეტრიაშვილი, ¹ა. არჩავაძე, ¹ი. აზალაძე

¹ნ. ყიფშიძის სახელობის ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი №1, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა J წერტილის ელევაციის დონის პროგნოზული ღირებულების განსაზღვრა პარკუტოვანი ექსტრასისტოლის განვითარებისათვის. შეფასების კრიტერიუმად შერჩეულ იქნა პარკუტოვანი ექსტრასისტოლის დღე-ღამური რაოდენობა.

კვლევისთვის შერჩეული პაციენტები J წერტილის ელევაციის დონის მიხედვით დაყოფილი იყო ორ ჯგუფად: პირველ ჯგუფში (J წერტილის ელევაცია $\geq 0,15$ mV) გაერთიანდა 12 პაციენტი, მეორე ჯგუფში (J წერტილის ელევაცია $< 0,15$ mV) - 24 პაციენტი. გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო გულის იშემიური დაავადება, გულის სტრუქტურული პათოლოგია, თანდაყოლილი არითმოგენული სინდრომები და უეცარი სიკვდილის ოჯახური ანამნეზი. დაკვირვება პაციენტებზე ხორციელდებოდა ჰოლტერის 24-საათიანი მონიტორინგის მეშვეობით. პაციენტთა პირველ ჯგუფში პარკუტოვანი ექსტრასისტოლის ჯამური რაოდენობა შეადგენდა 27 432, საშუალოდ ერთ პაციენტზე გაანგარიშებით – 2286; მეორე ჯგუფში პარკუტოვანი ექსტრასისტოლის ჯამური რაოდენობა იყო 31 896, საშუალოდ ერთ პაციენტზე გაანგარიშებით – 1329, შესაბამისად, პირველ ჯგუფში პარკუტოვანი ექსტრასისტოლების რაოდენობა 1,72-ჯერ (72%-ით) აღემატება მეორე ჯგუფის შესაბამის მონაცემებს. J წერტილის ელევაცია $\geq 0,15$ mV-ის ფარგლებში კორელირებს პარკუტოვანი ექსტრასისტოლების რაოდენობის მატებასთან.

RELATIONSHIP BETWEEN EMOTIONAL STRESS AND CARDIOVASCULAR EVENTS

Mahavir Senan, Petrosyan A.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia; National Institute of Govt, Kolkata, India

Sudden and unexpected death from cardiac causes is an important health burden in the Western world. Its effect is accentuated by the fact that sudden death is often the first manifestation of cardiovascular (CV) disease [1,28]. Thus, identification of apparently normal persons who actually are at higher-than-average risk for sudden death is a major challenge [1,9,10,13,23,27,28,29,30].

The past three decades have witnessed growing evidence (both experimental and clinical) of a tight relationship between abnormalities in the autonomic nervous system and death from myocardial infarction (MI), both sudden and not sudden [13,15,29]. Autonomic imbalance, a term used to indicate a relative or absolute decrease in vagal activity or an increase in sympathetic activity, has been associated with an increased risk of death from cardiac causes [12].

Common feature has been that whenever markers of tonic or reflex vagal activity are reduced, the risk of death is increased [13]. This is true for baroreflex sensitivity [28,29,30], for heart rate (HR) variability, for HR turbulence immediately following a premature ventricular beat, and for HR recovery after an exercise stress test [6]. The last is independent of the angiographic severity of ischemic heart disease (IHD), suggesting that alternative mechanisms are involved. Indeed, survival during a first ischemic episode is predicted by autonomic responses, suggesting a genetic predisposition [9,10,13].

In most cases of sudden death in adults, coronary lesions are present [4,5] together with traditional risk factors for atherosclerosis. In addition, it has been suggested [9,28,29,31] that reflex sympathetic activation elicited by acute MI [23] might play a triggering role. Here, we explored the possibility that autonomic imbalance would be associated with increased risk of arrhythmias and could be unmasked by observing changes in HR during exercise.

The association between altered HR responses during exercise and sudden death from cardiac causes and the absence of such an association with non-sudden death from MI suggest that this risk factor is directly associated with a particular susceptibility to cardiac arrest and does not reflect the development of atherosclerosis. It is consistent with the notion that autonomic imbalance predisposes persons to life-threatening Arrhythmias [15,13].

An increased risk of sudden cardiac death (SCD) is associated with an inability to increase HR properly during stress, a phenomenon called chronotropic incompetence. Greater

risk of SCD seems to be associated with an impaired ability to increase not only vagal but also sympathetic activity to appropriate levels. Such a condition could be explained by reduced baroreflex sensitivity, with blood pressure (BP) changing in either direction. Indeed, it has previously been shown that among patients who have had MI and have similar left ventricular LV ejection fractions, the inability to sustain episodes of ventricular tachycardia (VT) without circulatory collapse was predicted by depressed baroreflex sensitivity.

So, impairment in baroreflex sensitivity involving both sympathetic and vagal responses favors circulatory collapse during VT, a condition that precipitates ventricular fibrillation (VF) and SCD. The clinical counterpart of this defective physiological response would be a reduced ability to increase HR during exercise to the maximum extent - which represents the most puzzling of the features that we found to be associated with an increased risk of SCD.

For apparently healthy persons with a HR profile that is associated with a high risk of SCD, a possible therapeutic approach might be the correction of the autonomic imbalance. In addition to traditional management of cardiovascular (CV) risk factors, initiation of a regular exercise-training program should be recommended. Indeed, both experimental [9,27] and clinical [12,13,28] data indicate that when exercise training shifts the autonomic balance through an adequate increase in vagal activity, it can significantly improve long-term prognosis.

Physical activity clearly benefits CV health. In prospective epidemiologic studies, both vigorous physical activity and moderate activity are consistently associated with a reduced risk of IHD. However, it is also recognized that sudden death from cardiac causes seems to occur with an unusually high frequency during or shortly after vigorous exertion [1].

Approximately 6-17% of all sudden deaths occur in association with exertion and there is evidence to suggest that vigorous exertion simultaneously triggers and protects against sudden death [4,5,7,26].

The Northridge earthquake provided an unusual opportunity to study features of the relation between emotional stress and the triggering of sudden death due to cardiac causes. The information obtained by Leor J, et al. [14] from the Department of Coroner of Los Angeles County indicated that there was a sharp increase - to five times the

previous average - in the number of sudden deaths due to cardiac causes on the day of the earthquake. The length of time between the trigger (the earthquake) and sudden death was, in most of the cases, less than an hour. Unusual physical exertion was an uncommon trigger. On the basis of the unusual pattern of mortality in the weeks surrounding the earthquake, Leor J, et al. [14] estimated that such triggering is likely to play a part in a substantial proportion (>40%) of cases of sudden death due to cardiac causes under ordinary circumstances. The pattern of mortality and the characteristics of the victims suggest that the earthquake precipitated death primarily in people already at risk for sudden death.

As it was mentioned above, both the act of waking and emotional or physical stress can trigger the onset of cardiac events, perhaps by stimulating the release of catecholamines and hypercoagulability factors that may contribute to the rupture of a vulnerable atherosclerotic plaque and subsequent coronary-artery thrombosis [24]. Such a triggering mechanism is likely to have played a part in the increased number of sudden deaths and deaths associated with atherosclerotic CV disease on the day of the Northridge earthquake. The hypothesis that such triggering occurred is supported by our observation of a 35% increase in the number of hospital admissions for acute MI in 72 coronary care units in southern California in the week after the earthquake [14]. In another study, an increase was detected in the number of episodes of VT or VF among patients with implantable ICDs during the two weeks after the earthquake. The precipitation of myocardial ischemia and serious arrhythmias by emotional stress is the most likely underlying mechanism for these observations [14,19,20].

Indirect evidence suggests that emotional stressors do precipitate arrhythmia events [19,20]. VT occurs more frequently on Mondays in working patients with ICDs [8].

In the study of Lampert R, et al. (2002) [11] patients with ICDs, moderate levels of anger were more likely during the period preceding shock for spontaneous VT or VF than during a paired control period one week later, suggesting a triggering of arrhythmia by anger in a group of patients with a history of arrhythmia or known arrhythmia risk. Ventricular arrhythmia was also associated with mild-to-moderate activity such as that occurring in daily life. Vigorous activity was reported only rarely in this study.

Previous studies have indirectly suggested a relationship between emotion and arrhythmia. Descriptive and epidemiological studies have shown a link between SCD and stressful stimuli such as population catastrophes and personal grief [14].

However, in these studies, actual mode of death was unknown and whether ischemia or arrhythmia provided the physiological link could not be determined. Although isch-

emia and MI have previously been shown to be triggered by psychological factors [24], whether arrhythmia can be similarly triggered had remained unknown.

Our aim is to study the relation between emotional stress and CVS mortality.

Material and methods. We performed our study among 346 native Indians (260 males and 86 females), aged 41-54 years and employed. We used the healthy population and the rather long follow-up period-up to 7 years. The subjects had ECG and physical examinations conducted by a physician, provided blood samples for laboratory tests, and answered questionnaires administered by trained interviewers.

An exercise stress test was then performed. Subjects with known or suspected CV disease of any grade or etiology or with any of the following conditions were excluded from the study and did not undergo the exercise stress test: resting systolic blood pressure >180 mmHg, resting 12-lead standard ECG abnormality (Minnesota code: definite Q waves, atrioventricular block or conduction defects, ST-segment abnormalities, supra VT, polymorphic premature ventricular depolarizations).

Resting HR was determined by the measurement of the radial pulse during a 1-min recording, after a 5-min rest in supine position. Information on baseline variables was collected using mailed questionnaires. Follow-up questionnaires asking participants about clinical and demographic information were sent every 6 months during the first year and every 12 months thereafter. Covariates of interest ascertained at baseline included age, education, income, blood pressure, body mass index (kg/m²), race/ethnicity, smoking, diabetes, hypercholesterolaemia, hormone replacement therapy, menopausal status, exercise, and alcohol consumption.

Exercise stress test is a noninvasive procedure that provides diagnostic and prognostic information and evaluates an individual's capacity for dynamic exercise. Cycle ergometry is a good alternative to treadmill testing for those patients who have orthopedic, peripheral vascular, or neurological limitations that restrict weight bearing. Work rate was calculated in watts and kilopond-meters per min⁻¹ [kpm/min].

The standardized protocol of the bicycle exercise test consisted of three successive workloads: 2 min at 82 W, 6 min at 164 W, and the last 2 min at 191 W for a maximal 10-min test duration. Cardiac rhythm was continuously monitored, and a bipolar lead (V5 and V5R) was recorded at rest and for 30 seconds every 2-min during exercise, at maximal effort and every 1-min during the 10-min recovery time. Heart rate was measured at rest just before exercise, every 2 min during exercise, at peak exercise, and every minute during recovery.

We considered that whenever a subject was seated on the bicycle just before exercise, he was under mild emotional stress because of the preparation to begin exercise. Accordingly, we used the heart rate measured just before exercise to define “mild emotional stress” heart rate.

Subjects with an ischemic response to exercise stress test and subjects with an impaired chronotropic response (who did not achieve 80% of the predicted maximum heart rate, defined as 220 b.p.m. minus age) were excluded from analysis.

Until retirement, the administrative department in-charge of the study population provided a list of deceased persons every year. All available data relevant to the causes of death were collected. The data were then reviewed by an independent medical committee. After retirement, causes of death were obtained from death certificates. SCD was defined as a natural death, occurring within 1 h after the onset of acute symptoms. Non-SCD was coded only if the death was found to be directly related to acute myocardial infarction (AMI).

Key outcomes events included minor cardiac and cerebrovascular events included angina, cardiac asthma, arrhythmias, incident cases of hypertension, transient ischemic attacks, and major cardiac and cerebrovascular events such are fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke, vascular death, hospitalization for another vascular event or vascular procedure (i.e. HF, unstable angina, vascular surgery, percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting).

Results and their discussion. Among the 346 subjects, the mean heart rate increase during mild emotional stress was 9.8 ± 11.7 b.p.m. and the cut-off values of the tertiles of heart rate increase during mild emotional stress were less than 4 b.p.m., between 4 and 12 b.p.m., and above 12 b.p.m. The baseline characteristics of persons included in this study according to the tertile of heart rate change

during emotional stress are compared in Table 1. Resting heart rate was higher in the first tertile.

There were no other significant differences between the above mentioned three groups even though statistical significance was reached for age, body mass index, and total cholesterol levels.

Conversely, no such relationship was observed for non-sudden coronary death. A moderate but statistically significant relative increased risk of death from any cause was found for the third tertile only.

During exercise, the mean heart rate increase was 101.8 ± 15.6 b.p.m. When subjects were divided into tertiles according to their heart rate increase during exercise stress test, the cut-offs were below 96 b.p.m. for the first tertile, between 96 and 108 b.p.m. for the second, and above 108 b.p.m. for the third tertile.

A large heart rate increase during exercise stress test was associated with a significantly lower risk for sudden cardiac death and the relative risk of the third vs. the first tertile was 0.48 (95% confidence intervals, 0.25–0.89) after adjustment for the confounders. Similar results were observed for death from any cause with a relative risk of 0.65 (95% confidence intervals, 0.57–0.74). Conversely, no clear relationship was observed for non-sudden coronary death.

Respective values of heart rate increase during mild emotional stress and exercise stress test. The correlation between the two heart rate measures was 0.19, meaning that one can explain only 3.1% of the variability of the other. The “modest” number of subjects within the nine combinations of each heart rate illustrates again the weak correlation between the two variables. Interestingly, no sudden cardiac death occurred among the subjects who increased their heart rate the least during mild emotional stress and the most during exercise stress test.

Table 1. Baseline characteristics according to the tertiles of heart rate change during mild emotional stress

Variables	Heart rate change (b.p.m.)			p-value (test for trend)*
	<4 (n=96) [27.7%]	4-12 (n=153) [44.3%]	>12 (n=97) [28.0%]	
HR at rest (b.p.m.)	71.1 (9.8)	66.2 (9.3)	67.7 (9.7)	<0.001
Tobacco (g/day)	10.2 (10.3)	11.1 (10.5)	12.3 (10.7)	<0.0001
Age (years)	47.0 (1.9)	47.5 (1.8)	47.8 (2.0)	<0.05
BMI (kg/m ²)	24.8 (2.0)	25.3 (2.1)	26.1 (2.0)	<0.001
SBP (mmHg)	14.2 (2.2)	14.3 (2.3)	14.4 (2.4)	NS
Total cholesterol (mg/dL)	218.9 (41.4)	223.5 (40.5)	229.9 (42.5)	<0.05
Diabetes status	0.95 (15)	1.4 (30)	1.5 (21)	NS
Current physical activity	15.0 (271)	14.0 (283)	14.7 (282)	NS

data are mean (SD) and % (n) for quantitative and qualitative variables, respectively. BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure

*- p-values for ANOVA and logistics regression model for quantitative and qualitative variables, respectively

Table 2. The ratio 'number of sudden death/number of subjects' within the nine subgroups defined by the tertiles

	HR change during exercise stress test (b.p.m.)			
		>108	[95; 108]	<95
HR rate change during emotional stress (b.p.m.)	< 4	0.0	0.78	1.34
	[4; 12]	0.74	1.38	2.30
	> 12	1.18	2.15	3.05

Table 3. Multivariate-adjusted relative risks of SCD, non-sudden death from AMI and death from any cause associated with HR change during emotional stress and exercise stress test

HR change features	Sudden coronary death		Non-sudden coronary death		Death from any cause	
	RR and 95% CI	p	RR and 95% CI	p	RR and 95% CI	p
During emotional stress	2.37 (1.21-4.39)	<0.001	1.31 (0.77-1.88)	NS	1.21 (1.18-1.41)	<0.03
During exercise stress test	0.49 (0.29-0.88)	<0.003	0.88 (0.65-1.33)	NS	0.62 (0.55-0.69)	<0.01

Conversely, the highest proportion of sudden cardiac death was found among the subjects who increased their heart rate the most during mild emotional stress and the least exercise stress test (Table 2).

Subjects who had a large heart rate increase during mild emotional stress and a small one during exercise stress test had an relative risk of 1.21 (95% confidence intervals, 1.18–1.41), whereas those with a low heart rate increase during emotional stress and a high heart rate increase during exercise stress test had a decreased risk of death from any cause with an relative risk of 0.62 (95% confidence intervals, 0.55–0.69).

None of these relationships was observed for non-sudden coronary deaths (Table 3).

The present results obtained in a large cohort of apparently healthy subjects, show that the heart rate increase during a mild emotional stress in preparation for exercise is a strong predictor of sudden death. Specifically, individuals with the largest heart rate increase during mild emotional stress and the smallest increase in heart rate during an exercise test are at higher risk. As these parameters are easy to obtain, non-invasive and inexpensive, the present results carry very practical clinical implications.

These findings may also have conceptual implications. They expand the existing knowledge on the tight relationship between the autonomic nervous system and sudden cardiac death by providing novel and largely unexpected data, which suggest a high specificity of neural responses to different types of stress with a differential impact on A risk.

Furthermore, because of the special characteristics of the population under study [10] and based on extremely recent insights in the neural control of heart rate [30], they raise

the intriguing possibility of a genetic predisposition to the autonomic responses associated with higher or lower risk for sudden cardiac death.

Multivariate-adjusted relative risks of sudden death according to tertiles of heart rate change during mild emotional stress and during exercise. Relative risks of heart rate change during stress and exercise were estimated in the same Cox proportional hazard model taking the first tertile of heart rate change as the reference category. Adjustment was made on risk factors measured at baseline examination including age, body mass index, tobacco consumption, systolic blood pressure, diabetes, current physical activity, and total cholesterol.

The two types of stress examined here represent two different stimulations. The exercise stress test involved a significant effort and peak exercise represents a moment in which the release of both epinephrine and nor-epinephrine is maximal. Under these circumstances it is the blood-borne epinephrine to have the dominant effect and, because of its simultaneous effect on all cardiac cells, this may reduce electrical heterogeneity and increase electrical stability.

The importance of heart rate in cardiovascular prognosis can be explained by its relationship with major pathophysiological determinants.

Pathophysiological mechanisms relating an increased heart rate and coronary heart disease are the following; greater myocardial oxygen consumption (MVO_2), decreased myocardial perfusion (shortened duration of diastole), increased severity and progression of coronary atherosclerosis, lesser development of collaterals, increased risk of coronary plaque disruption, increased arterial rigidity, marker and possible mediator of sympathetic overactivity.

A high heart rate is a major determinant of myocardial ischemia, because it leads both to greater myocardial oxygen

consumption and decreased myocardial perfusion, the latter because of the shortening in the duration of diastole [21]. The likelihood of the occurrence of an ischemic episode increases at higher baseline heart rates. With a baseline heart rate less than 60 b.p.m., the likelihood of occurrence of ischemic episodes with heart rate acceleration was 8.7%, whereas at rates in excess of 90 b.p.m., the likelihood increased to 18.5% [3]. In addition, heart rate can also directly influence the underlying atherosclerotic process.

Our large and long prospective study has disclosed a higher risk for sudden death for those apparently healthy individuals whose heart rate responses are exaggerated under mild emotional stress and below normal during peak exercise. This implies novel and simple ways for the early identification of subjects at increased future risk for sudden cardiac death.

Our study findings might carry significant clinical implications. Few measurements in medicine are as inexpensive and as easy to obtain in large general populations as to measure the heart rate difference between resting and being ready to perform an exercise test. If the exercise test is actually performed, additional data useful for risk-stratification will be obtained and special attention will be paid to the possibility of a mismatch (lower than normal heart rate increase at peak exercise, after exclusion of chronotropic incompetence as done in our study [12], as described here. Individuals showing a high heart rate increase with mild emotional stress must be considered for additional investigations and for tailored preventive strategies aimed in first place to reduce the probability of ischemic heart disease.

REFERENCES

1. Adamian KG, Tumanian AA, Crishtian EM, Chilingarian AL. Chronic stress as a risk factor of myocardial infarction. XXth Congress of the European Society of Cardiology August 22-26, 1998, Vienna, Austria; 445.
2. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, et al. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000; 343:1355–1361.
3. Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N, et al. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). *Circulation* 1993.
4. Burke AP, Farb BA, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary heart disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997; 336:1276–1282.
5. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation*. 1998; 97:2110–2116.
6. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341:1351–1357.
7. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998; 97:155–160.
8. Greenberg HM, Dwyer EM, Hochman JS, Steinberg JS, Echt DS, Peters RW. Interaction of ischemia and encainide/flecainide treatment: a proposed mechanism for the increased mortality in CAST I. *Br Heart J*. 1995; 74:631–655.
9. Hull SS, Vanoli E, Adamson PB, DeFerrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995; 91:2516–2519.
10. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951–1958.
11. Lampert R, Joska T, Burg MM, Batsford WP, et al. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation* 2002; 106:1800–1805.
12. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. for the ATRAMI (Autonomic Tone Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478–484.
13. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortona A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in mediation of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478–484.
14. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med*. 1996; 334:413–419.
15. Lown B. Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J Cardiol*. 1979; 43:313–328.
16. Mahavir Senan. Mental-emotional stress in diagnostics of silent myocardial ischemia. *Medicine, Science and Education*. Yerevan: 2012; 11:30–32.
17. Mahavir Senan. Influence of obesity on cardiovascular diseases: medical and socio-economic aspects of the problem. *Medical Science of Armenia*. Yerevan: 2012; V.LII, 2:67–77.
18. Mahavir Senan. The relation between the variety of stress and arrhythmias. *The New Armenian Medical Journal* 2012; 6 (1):60–67.
19. Mahavir Senan, Astvatsatryan AV. Prognostic value of early interleukin-10 elevation in patients with acute coronary syndrome and left bundle branch block. “My ESC Congress Services”. Abstract 367, 22.03.2010.
20. Mahavir Senan, Astvatsatryan AV. Prognostic value of exercise capacity in postinfarction period in patients treated with thrombolytics. “My ESC Congress Services”, Abstract 367, 22.03.2010.
21. Mahavir Senan. Cardiovascular diseases and Stress. *Medicine, Science and Education*. Yerevan: 2012; 11:33–35.
22. Mahavir Senan. Our attitude towards the chronic mental stress. *Medical Reporter of Erebuni*. Yerevan: 2011; 4(48):23–28.

23. Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Physiol* 1969; 217:703–709.
24. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, et al, Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion: protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med*. 1993; 329:1677–1683.
25. Moller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11:344–350.
26. Peckova M, Fahrenbach CE, Cobb LA, Hallstrom AP. Circadian variations in the occurrence of cardiac arrests: initial and repeat episodes. *Circulation* 1998; 98:31–39.
27. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69:790–800.
28. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85(Suppl. I):177–191.
29. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, et al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78:969–979.
30. Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, Pa: WB Saunders. 2008; In press.
31. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res*. 1991; 68:1471–1481.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN EMOTIONAL STRESS AND CARDIOVASCULAR EVENTS

Mahavir Senan, Petrosyan A.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia; National Institute of Govt of India, Kolkata, India

During last years the relationship has been found in between sudden cardiac death and autonomic disbalance of nervous system, which effect on baroreflexor regulation of heart rhythm. The importance of heart rate in cardiovascular prognosis can be explained by its relationship with major pathophysiological determinants. We considered this fact as an actual problem and we performed our own study among 346 native Indians (260 males and 86 females), aged 41–54 years and employed by the Civil Service. They were consecutively examined between 1997 and 2004.

Our large and long prospective study has disclosed a higher risk for sudden death for those apparently healthy individuals whose heart rate responses are exaggerated under mild emotional stress and below normal during peak exercise. This implies novel and simple ways for the early identification of subjects at increased future risk for sudden cardiac death. As well as we find out that autonomic disbalance is related with high risk of development of arrhythmias which is possible to find out exercise stress test.

Individuals showing a high heart rate increase with mild emotional stress must be considered for additional investigations and for tailored preventive strategies aimed in first place to reduce the probability of ischemic heart disease.

Keywords: sudden death, emotional stress, cardiovascular events.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СТРЕССОМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Махавир Сенан, Петросян А.Г.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения; Национальный институт гомеопатии Индии, Калькутта, Индия

В последние годы обнаружена взаимосвязь между внезапной смертью и автономным дисбалансом нервной системы, который влияет на барорефлекторную регуляцию сердечного ритма. Значимость сердечного ритма в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний объясняется его взаимосвязью с основными патопсихологическими детерминантами.

Целью исследования явилось установление взаимосвязи между эмоциональным стрессом и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

Объектом длительного исследования (1997–2004 гг.) были 346 здоровых индийцев (260 мужчин и 86 женщин), находящихся на гражданской службе, в возрасте от 41 до 54 лет. Анализ проведенных исследований выявил, что риск развития внезапной смерти велик среди здоровых лиц, чей сердечный ритм неадекватно реагирует на эмоциональный стресс умеренной степени. На основе полученных данных делается вывод, что здоровые лица, сердечный ритм которых повышается при эмоциональном стрессе умеренной степени, должны пройти дополнительное обследование с целью разработки для них превентивных мероприятий, направленных на снижение риска развития ишемической болезни сердца и внезапной смерти.

რეზიუმე

ემოციური სტრესისა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებათა ურთიერთკავშირი

მასაჟირ სენანი, ა. პეტროსიანი

მ. ჰერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
ჰომეოპათიის ინდოეთის ნაციონალური ინსტიტუტი, კალკუტა, ინდოეთი

სადღეისოდ მეცნიერთა ყურადღება მიპყრობილია უეცარი სიკვდილის და ნერვული სისტემის ავტონომიური დისბალანსის ურთიერთკავშირზე. ვინაიდან ეს გარემოება დიდ გავლენას ახდენს გულის რიტმის ბარორეფლექსურ დისბალანსზე. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ურთიერთკავშირის გამოვლენა ემოციურ სტრესისა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებათა შორის. გამოკვლეულია 346 ინდოელი (260 მამაკაცი, 86 ქალი) 41-54 წლის ასაკში, რომლებიც დასაქმებული იყვნენ სამოქალაქო სფეროში. დაკვირვების ქვეშ მყოფ პირებს ჩაუტარდა დატვირთვის სტრეს-ტესტი - ველოერგომეტრია, განისაზღვრა პულსის სიხშირე მოსვენების მდგომარეობაში და დატვირთვიდან

5 წუთის შემდეგ, ასევე, ჩატარდა შესაბამისი ლაბორატორიული გამოკვლევები; კვლევის ყველა მონაწილეზე შეესრულებული იყო სპეციალური ბარათები კლინიკური და დემოგრაფიული მონაცემებით. კვლევის შედეგების ანალიზმა გამოავლინა, რომ უეცარი სიკვდილის რისკი კვლევის მონაწილეთა შორის იყო საკმაოდ მაღალი. მათი გულის რიტმი რეაგირებდა საშუალო დონეზე უფრო დაბალ ემოციურ სტრესზე, მაქსიმალური დატვირთვის დროს კი რჩებოდა ნორმის ზედა ზღვარის ქვევით. ავტორების მიერ დადგენილია, რომ ავტონომიური დისბალანსი, გამოვლენილი სტრეს-ტესტების მეშვეობით, დაკავშირებულია არითმიის განვითარების მაღალ რისკთან.

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

¹Дербак М.А., ²Болдижар П.А.

*Ужгородский национальный университет, медицинский факультет,
¹кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²кафедра хирургических болезней, Ужгород, Украина*

По данным современных исследований, эпидемиологическую ситуацию с гепатитом С в Украине и других странах СНГ оценивают как весьма неблагоприятную. Ввиду положительного латентного течения, неуклонного прогрессирования болезни с развитием фиброза или цирроза печени, недостаточной эффективностью существующих методов лечения хронический гепатит С (ХГС) представляет медико-социальную проблему.

Не менее актуальной проблемой на сегодня остается увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД) и его адекватное лечение. Ежегодное количество таких больных в мире составляет от 3,6 до 5 млн. человек.

По данным Международной федерации диабета, СД страдают около 250 млн. человек, а к 2030 году на фоне урбанизации ожидают рост количества больных до 380 млн., из которых более 90% СД 2 типа [2,3].

Анализ деятельности эндокринологической службы Украины в 2010 г. выявил, что патология эндокринной системы занимает одно из лидирующих мест в структуре общей заболеваемости населения Украины, и основное место среди них принадлежит СД 2 типа (31,88 %) [4]. В Украине свыше 1 млн. зарегистрированных больных СД, однако их реальное количество в 2-3 раза больше за счет скрытых форм [5].

Известно, что СД 2 типа и инсулинорезистентность являются предикторами неудач при проведении противовирусной терапии (ПВТ) у больных ХГС [11]. В работе M.G. Ghany и соавт. [10] выявлено, что уменьшение инсулинорезистентности, согласно индексу НОМА, пропорционально степени угнетения HCV. Так, исследования, проведенные A. Andriulli и соавт., J. Fellay и соавт. [8,9], свидетельствуют о высокой вероятности неудач (в 3,8 раз чаще) при проведении ПВТ в случае наличия метаболического синдрома, чем у больных ХГС без него.

Таким образом, несмотря на значительные достижения в лечении ХГС, имеются больные, которые не отвечают на стандартную ПВТ. Несмотря на то, что разработаны новые алгоритмы лечения и профилактики HCV-инфекции, множество различных аспектов лечения коморбидной патологии печени еще не полностью решены. По сей день нет четких рекомендаций по коррекции инсулинорезистентности и стеатоза печени у лиц, инфицированных HCV, хотя для лечения стеатоза и стеатогепатита невирусной этиологии предложены препараты из группы бигуанидов и глитазонов, которые способствуют снижению инсулинорезистентности, синтезу триглицеридов, плазменных концентраций глюкозы и инсулина [1,7]. Однако, эти препараты могут иметь определенное гепатотоксическое действие, ввиду чего их применение у лиц с ХГС становится нежелательным. Поэтому, актуальным остается поиск путей повышения эффективности лечения ХГС и новых схем терапии, которые бы влияли на различные звенья патогенеза сочетанной патологии. По сей день нет одного какого-либо идеального гепатопротектора. Доказанной эффективностью обладают такие гепатопротекторы, как урсодезоксихолевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, препараты аминокислот (адemetионин, орнитин аспартат).

Для терапии заболеваний печени из препаратов разных групп наибольшее значение имеет УДХК - гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кeта-литоchoлевой кислоты. Преимущество УДХК перед другими гепатопротекторами объясняется ее выраженным антихолестатическим и ингибирующим эффектом на фермент ГМГ-КоА-редуктазу, участвующую в синтезе эндогенного холестерина, вследствие чего препарат может положительно влиять на дислипидемию как компонент метаболического синдрома [14,15].

Целью исследования явилось изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты и адemetионина на уровень дислипидемии и эффективность противовирусной те-

рапии у больных хроническим гепатитом С в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. В исследование включены 118 больных хроническим гепатитом С сочетанным с сахарным диабетом 2 типа, которые лечились в эндокринологическом и гастроэнтерологическом отделениях Закарпатской областной клинической больницы им. А. Новака на протяжении 2010-2012 гг., мужчин - 46 (39%), женщин - 72 (61%). Средний возраст пациентов составил $58,5 \pm 2,7$ лет. У всех больных наблюдалось висцеральное ожирение. Так, индекс массы тела (ИМТ) 25-29 кг/м² (избыточный вес) имели 63 (53,4 %) больных, ожирение I степени с ИМТ 30-35 кг/м² - 41 (34,7%) пациент, ожирение II степени с ИМТ 35-40 кг/м² - 10 (8,5%) и ИМТ >40 кг/м² (ожирение III степени) - 4 (3,4%) больных. Пациенты получали различные виды сахароснижающей терапии: пероральные сахароснижающие препараты (ПСП) - 55 (46,6%) больных, только инсулинотерапию - 42 (35,6%); ПСП + инсулинотерапия - 21 (17,8%) больной.

Диагноз ХГС устанавливали на основании проведенных обследований согласно протоколам оказания медицинской помощи. Для подтверждения вирусной этиологии ХГС всем больным проводили определение маркеров вирусных гепатитов В и С в сыворотке крови методом ИФА с дальнейшим определением РНК ВГС, генотипа вируса, а также уровня вирусной нагрузки методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Все больные имели 1 генотип HCV и вирусную нагрузку $4 \times 10^5 - 6 \times 10^5$ МЕ/мл. Функциональное состояние печени оценивалось по следующим показателям: активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень билирубина в крови, протромбиновое время, общий белок, альбумины, глобулины, общий клинический анализ крови; определяли уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН), гликозилированного гемоглобина (HbA1c, %) и С-пептида.

Всем больным проведена фиброгастроуденоскопия (ФГДС) и УЗИ органов брюшной полости. Для установления степени фиброза и активности воспалительного процесса использовали серологические тесты Фибротест-Актитест и метод непрямой эластометрии печени с помощью диагностического прибора производства Франции - Фиброскан 502 F01261 датчик М7 70129 (Закарпатская областная клиническая инфекционная больница). Степень фиброза по шкале METAVIR у

всех больных была F2-F3, а уровень АлАТ превышал норму в 3-5 раз.

В исследование включены 68 больных ХГС с СД 2 типа, которые спустя 3 месяца стандартной противовирусной терапии (ПВТ) ответили ранним вирусологическим ответом (РНК HCV “-”) и 50 больных ХГС с СД 2 типа, которые по разным причинам ПВТ не получали. В зависимости от проводимой терапии было сформировано три группы.

Пациенты I группы (n=32) получали стандартную ПВТ согласно клиническим практическим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), 2011 г., которая включала: Пег-ИФН α -2a (пегасис) - 180 мг подкожно один раз в неделю в течение 48 недель, рибавирин (копегус) из расчета 15 мг/кг/сутки разделенную на два приема во время завтрака и ужина ежедневно [6,12,13].

При планировании лечебных мероприятий ХГС у больных СД 2 типа учитывалось наличие висцерального ожирения, дислипидемии, стеатоза печени и внутрипеченочного холестаза, а также возможное накопление патологических продуктов обмена веществ в процессе лечения ПВТ, что предопределяет развитие синдрома эндогенной “метаболической” интоксикации.

Поэтому, II группе пациентов (n=36) к стандартной схеме лечения (SoC) ХГС была добавлена “метаболическая” терапия, которая состояла в приеме перед началом ПВТ адеметионина (гептрал) по 800 мг в/в 1 раз в день в течение 10 дней, с дальнейшим пероральным приемом этой же дозы препарата в течение 20 дней, а также урсодезоксихолиевой кислоты по 13-15 мг/кг на ночь на протяжении всего срока лечения. Прием адеметионина повторяли на 4, 8 и 12 месяцах ПВТ. Поскольку больные имели разной степени жировую болезнь печени и инсулинорезистентность, что является предикторами негативного вирусологического ответа, терапия всех больных проводилась в течение 48 недель независимо от вирусной нагрузки или полученного вирусологического ответа и с учетом массы тела. После окончания лечения наблюдение за пациентами проводили еще в течение 24 недель. Общий период наблюдения составил 72 недели. В период лечения проводился ежемесячный клинический и биохимический мониторинг. Вирусная нагрузка оценивалась перед началом лечения и спустя 1, 4, 12, 24 и 48 недель от начала терапии. УЗИ гепатобилиарной системы проводили до и после окончания терапии. Вид и дозы сахароснижающей терапии оставались без изменений на протяжении всего периода лечения.

Третья группа пациентов (n=50) получала только “метаболическую” терапию.

Критериями исключения из исследования явились такие противопоказания как неконтролируемая депрессия, психоз или эпилепсия, тяжелые заболевания нервной системы, неконтролируемое аутоиммунное заболевание, плохо контролируемая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, плохо контролируемый СД, хроническая обструктивная болезнь легких, цирроз печени, тяжелые декомпенсированные заболевания, возраст старше 65 лет. В исследование не включали больных, инфицированных двумя или более вирусами гепатитов.

Оценка значимости достоверности различия относительных величин в независимых выборках проводилась путем проверки нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух выборках и по двустороннему точному критерию Фишера с использованием программы Statistica 8.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов до лечения наблюдались изменения биохимических показателей: повышение уровня АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, тимоловой пробы. Оценка основных показателей липидного обмена показала изменения метаболизма в виде повышения концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП, Апо-А, триглицеридов и снижение уровня ЛПВП и Апо-В у пациентов всех трех групп сравнения.

Анализируя полученные результаты, установлено, что спустя 3 месяца лечения во всех трех группах больных отмечено уменьшение клинических синдромов: астеновегетативного, диспептического и болей в правом подреберье. До конца наблюдения эти синдромы сохранились не больше чем в одной десятой части больных не зависимо от вида лечения. Более явное улучшение состояния отмечено у пациентов, которые получали ПВТ одновременно с «метаболической» терапией. Так, в I и III группах гепатомегалия до конца лечения отмечалась в 9,4% и 8% случаев, в то время, как во II группе - в 2,8%. Динамика основных клинических синдромов в разные периоды лечения представлена в таблице 1.

Положительные изменения зарегистрированы не только в самочувствии больных, но и биохимических показателях крови. Нормализация активности АлАТ после 4-недельного срока лечения наблюдалась у 6 (18,7%) больных I группы, 27 (75%) больных II группы и 36 (72,0%) больных III группы. После 3 месяцев лечения нормальный уровень АлАТ отмечен у 24 (75%) больных I группы, 35 (97,2%) и 47 (94%) больных II и III групп, соответственно. В конце 48 недели лечения у 100 % пациентов всех трех групп уровень АлАТ был в пределах нормы.

Таблица 1. Количество больных, у которых сохранились клинические синдромы в разные периоды лечения в зависимости от схемы терапии

Клинические синдромы	группа	До лечения	Спустя 12 недель	Спустя 24 недели	Спустя 48 недель
Астеновегетативный синдром (включал и гриппоподобный)	I (n=32)	31 (96,9%)	29 (90,6%)	10 (31,3%)	4 (12,5%)
	II (n=36)	35 (97,2%)	30 (83,3%)	9 (25%)	1 (2,8%)
	III (n=50)	48 (96,0%)	45 (90%)	17 (34,0%)	7 (14,0%)
Диспептический	I (n=32)	25 (78,1%)	8 (25%)	5 (15,6%)	3 (9,4%)
	II (n=36)	25 (69,4%)	5 (13,9%)	3 (8,3%)	2 (5,5%)
	III (n=50)	38 (76%)	8 (16%)	6 (12%)	4 (8,0%)
Боль в правом подреберье	I (n=32)	18 (56,2%)	12 (37,5%)	6 (18,7%)	3 (9,4%)
	II (n=36)	21 (58,3%)	12 (33,3%)	5 (13,8%)	1 (2,8%)
	III (n=50)	29 (58%)	21 (42%)	11 (22%)	4 (8%)
Гепатомегалия	I (n=32)	31 (96,9%)	25 (78,1%)	10 (31,3%)	3 (9,4%)
	II (n=36)	35 (97,2%)	21 (58,3%)	10 (27,8%)	1 (2,8%)
	III (n=50)	47 (94%)	36 (72,2%)	14 (28,0%)	4 (8,0%)

Таблица 2. Показатели липидного обмена в процессе лечения

Показатели	Группа	До лечения	Спустя 12 недель	Спустя 24 недели	Спустя 48 недель
Общий холестерин (норма <5 ммоль/л)	I (n=32)	5,67±0,45	5,55±0,41	5,44±0,4	5,41±0,4
	II (n=36)	5,7±0,55	5,44±0,50	5,07±0,36	4,80±0,29
	III (n=50)	5,69±0,53	5,41±0,47	5,18±0,40	5,09±0,41
ЛПВП (норма >1,0 ммоль/л)	I (n=32)	0,92±0,04	0,93±0,03	0,96±0,02	0,98±0,02
	II (n=36)	0,93±0,03	0,95±0,02	1,01±0,02	1,07±0,03
	III (n=50)	0,90±0,01	0,95±0,02	0,97±0,02	1,01±0,02
ЛПНП (норма <2,5 ммоль/л)	I (n=32)	3,77±0,09	3,70±0,09	3,67±0,10	3,68±0,07
	II (n=36)	3,75±0,08	3,66±0,09	3,58±0,10	3,29±0,05
	III (n=50)	3,80±0,09	3,76±0,09	3,69±0,09	3,60±0,09
Триглицериды (норма <1,7 ммоль/л)	I (n=32)	2,15±0,24	1,99±0,17	1,97±0,14	1,96±0,21
	II (n=36)	2,07±0,23	1,88±0,17	1,72±0,10	1,54±0,10
	III (n=50)	2,06±0,23	1,89±0,22	1,75±0,12	1,65±0,14
АпоА (норма 0,79-1,69 г/л)	I (n=32)	0,85±0,03	0,88±0,03	0,90±0,04	1,0±0,04
	II (n=36)	0,83±0,03	0,89±0,04	1,05±0,06	1,13±0,05
	III (n=50)	0,85±0,04	0,89±0,03	1,01±0,05	1,07±0,04
АпоВ (норма 0,46-1,74 г/л)	I (n=32)	1,84±0,03	1,8±0,04	1,8±0,03	1,76±0,03
	II (n=36)	1,82±0,03	1,79±0,03	1,7±0,05	1,58±0,06
	III (n=50)	1,84±0,03	1,79±0,04	1,74±0,03	1,65±0,05

Особый интерес представляют результаты, характеризующие показатели липидного обмена. Положительным оказалось влияние отдельных схем лечения на уровень дислипидемии. За первые 3 месяца лечения отмечено снижение концентрации общего холестерина во всех группах больных, однако спустя 6 и 12 месяцев наблюдения наиболее низкий его уровень выявлен у больных II группы (5,7±0,55 и ммоль/л, 4,80±0,29 ммоль/л), что достоверно ниже его уровня в I и III группах (таблица 2).

Спустя год от начала терапии процент снижения ОХ по группам составлял 4,6%, 15,8%, 10,5%, соответ-

ственно. Начальный уровень фракции холестерина ЛПВП у всех больных был невысоким и составлял по группам: 0,92±0,04, 0,93±0,03 и 0,90±0,01 ммоль/л, соответственно; количество сниженных значений составляло около 70%. Стойкий положительный эффект начался со второго полугодия терапии только во II и III группах. За период с 6 по 12 месяц лечения у 61,1% и 60% больных II и III групп наблюдалось небольшое повышение уровня холестерина ЛПВП, в то время как в I группе оно регистрировалось только у 31,2% больных: 0,98±0,02, 1,07±0,03, 1,01±0,02 ммоль/л. Хотя все отмеченные изменения были статистически значимыми, по абсолютным значениям они

небольшие и составляют в процентах от начального уровня ХС ЛПВП 6,5%, 15,05% и 12,2% в I - III группах, соответственно. Динамика уровня холестерина ЛПНП была противоположной изменениям фракции холестерина ЛПВП и характеризовалась отсутствием значимых колебаний в первые 3 месяца терапии с его постепенным снижением в последующие сроки. Так, за первые полгода лечения только во II группе отмечено более значительное снижение уровня ЛПНП с $3,75 \pm 0,08$ до $3,58 \pm 0,10$ ммоль/л в сравнении с исходным значением. За второе полугодие во II и III группах выявлено снижение концентрации ЛПНП, наиболее низкие значения отмечаются во II группе - $3,29 \pm 0,05$ ммоль/л. На протяжении 6 месяцев терапии зарегистрировано снижение уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. В I группе до конца 6 месяца лечения только в 19,4% обследованных концентрация ТГ отвечала границам физиологической нормы (меньше 1,7 ммоль/л), в то время, как во II и III группах процент больных с нормальными уровнями ТГ составил 38,9% и 48%, соответственно. В следующие 6 месяцев лечения уровень ТГ в сыворотке крови больных, которые получали только стандартную ПВТ, практически не менялся, а у пациентов, которые получали дополнительно «метаболическую» терапию, или только «метаболическую» терапию отмечено дальнейшее снижение уровня ТГ до $1,54 \pm 0,10$ ммоль/л и $1,65 \pm 0,14$ ммоль/л во II и III группах, соответственно.

Как известно, аполипопротеин А (Апо-А) - главный компонент белка ЛПВП, а аполипопротеин В (Апо-В) - белка ЛПНП и хиломикрон. В процессе комплексного лечения происходило постепенное повышение уровня Апо-А в сыворотке крови. В первые 3 месяца лечения данная тенденция отмечена только во II и III группах больных, в следующие 3 месяца - во всех группах, независимо от схемы терапии. При дальнейшем наблюдении оказалось, что больные II группы имеют наилучшую динамику повышения уровня Апо-А: по окончании 1 года лечения его концентрация составила $1,13 \pm 0,05$ г/л, что достоверно отличается от I ($1,0 \pm 0,04$) и III групп ($1,07 \pm 0,04$ г/л).

Уровень Апо-В практически не менялся при лечении ПВТ. Выявлено постепенное снижение его концентрации в группах больных, которые получали препараты «метаболической» терапии. К концу лечения во II группе снижение концентрации Апо-В достигло 29,5% от начального и его уровень в сыворотке крови составил $1,58 \pm 0,06$ г/л, что достоверно ниже, чем в I группе ($1,76 \pm 0,03$ г/л) и III ($1,65 \pm 0,05$ г/л).

При анализе побочных эффектов ПВТ выявлено различие с высокой достоверностью ($p < 0.001$). В первой

группе побочные эффекты ПВТ отмечались у всех (100%) больных; у 31,2% из них возникла необходимость в уменьшении дозы Пег-ИФН α -2а и рибавирина. Во второй группе побочные эффекты были зарегистрированы у 21% больных, однако, коррекция не потребовалась. Ни у одного пациента второй группы выраженной депрессии не наблюдалось, в отличие от первой группы, в которой их оказалось 5 (15,6%).

Выводы.

1. Использование адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии больных ХГС с СД 2 типа достоверно положительно влияет на нормализацию уровня дислипидемии.
2. Коррекция дислипидемии позволяет провести полноценный курс противовирусной терапии у больных ХГС с СД 2 типа, что уменьшает частоту рецидивов заболевания.

Благодарность. Авторы выражают свою благодарность практикующим врачам и персоналу эндокринологического и гастроэнтерологического отделений Закарпатской областной клинической больницы им. А. Новака, а также Закарпатской областной инфекционной больницы, г. Ужгород за содействие в проведении исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия. Под ред. Г. Фукса; Пер. с нем. под ред. А.О. Буеверова. М.: Геотар- Медиа; 2010: 240.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Ремизов О.В. Генетика сахарного диабета у детей и подростков. М.: 2003; 72.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет - глобальная медико-социальная проблема современности. *Consillium medicum* 2009; 11(12): 5.
4. Ларин О.С., Панькив В.И., Селиваненко М.И. и др. Анализ деятельности эндокринологической службы Украины в 2010 году и перспективы развития медпомощи больным с эндокринной патологией. *Международ. эндокринолог. журн.* 2011; 35(3): 10-18.
5. Панькив В.И. Организация и клиническая эффективность скрининга сахарного диабета. *Здоровье Украины* 2006; 16(1): 28-29.
6. Руководство Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение инфекции вирусного гепатита С. *Сучасна гастроентерологія* 2011; 6(62): 7-17.
7. Харченко Н.В., Сурок О.Я. *Гастроентерологія*. К.: Друкар; 2007: 720.
8. Andriulli A., Mangia A., Iacobellis A. et al. Meta-Analysis: the outcome of antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 patients with chronic hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 22: 397-404.
9. Fellay J., Thompson A.J., Ge D. et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010; 464: 405-408.

10. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an up date. *Hepatology* 2009; 49: 1336-1374.
11. Manns M.P., Mchutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358: 958- 965.
12. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M. L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N.Engl.J.Med.*2009; 361: 580-593.
13. Rumi M.G.,Aghemo A., Prati G.M. et al. Randomized study of peginterferon alfa-2a plus ribavirin vs peginterferon alfa-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterologi* 2010; 138: 108-135.
14. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary system*. Tent. edition.1997; 385-400.
15. Tome S., Lucei M.R. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19 (7): 707-714.

SUMMARY

CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, COMBINED WITH DIABETES TYPE 2

¹Derbak M., ²Boldizhar P.

*Uzhgorod National University, School of Medicine,
1Department of Internal Medicine; 2Surgical Disease Chair,
Uzhgorod, Ukraine*

The article shows the results of treatment of 118 patients with chronic hepatitis C (CHC) which is associated with type 2 diabetes mellitus (DM). When planning therapeutic interventions in chronic hepatitis C in patients with diabetes, it is considered the presence of visceral obesity, dyslipidemia, and hepatic steatosis. The efficacy of different treatment regimens was studied. Found that the usage of ursodeoxycholic acid and ademetonin in HCV patients with diabetes type 2 receiving standard antiviral therapy (SAVT), significantly make a positive effect on the level of dyslipidemia. The normalization of lipid profile allows for a full course of SAVT, which reduces the frequency of relapse. It is also noted that the simultaneous use of ademetonin and ursodeoxycholic acid in treatment of chronic hepatitis C leads to a reduction of side effects of SAVT. Metabolic therapy may be recommended for patients with chronic hepatitis C in combination with type 2 diabetes in case of SAVT, and at its contraindications or intolerance.

Keywords: type 2 diabetes, chronic viral hepatitis C, antiviral therapy, ademetonin, ursodeoxycholic acid.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

¹Дербак М.А., ²Болдизхар П.А.

Ужгородский национальный университет, медицинский факультет, 1кафедра пропедевтики внутренних болезней, 2кафедра хирургических болезней, Ужгород, Украина

В статье представлены результаты лечения 118 больных хроническим гепатитом С (ХГС) сочетанным с сахарным диабетом (СД) 2 типа. При планировании лечебных мероприятий ХГС у больных СД учитывалось наличие висцерального ожирения, дислипидемии и стеатоза печени. Изучена эффективность различных схем терапии. Установлено, что использование адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты у больных ХГС с СД 2 типа, получающих стандартную противовирусную терапию (ПВТ), достоверно положительно влияет на уровень дислипидемии. Нормализация показателей липидного профиля позволяет провести полноценный курс ПВТ, что уменьшает частоту рецидивов заболевания. Одновременное применение адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении ХГС приводит к уменьшению побочных эффектов ПВТ. Метаболическая терапия может быть рекомендована пациентам с ХГС в сочетании с СД 2 типа как при проведении стандартной ПВТ, так и при ее противопоказаниях или непереносимости.

რეზიუმე

დისლიპიდემიის კორექცია ღვიძლის კომორბიდული პათოლოგიით ავადმყოფებში

¹მ. დერბაკი, ²პ. ბოლდიჟარი

უკვროდის ნაციონალური უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, 1შინაგან სნეულებათა პროპედევტიკის კათედრა, 2ქირურგიულ დაავადებათა კათედრა, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია ქრონიკული C ჰეპატიტით და თანდართული შაქრის დიაბეტი ტიპი 2-ით 118 ავადმყოფის მკურნალობის შედეგები სიმსუქნის, დისლიპიდემიის და ღვიძლის სტეატოზის გათვალისწინებით. შესწავლილია თერაპიის სხვადასხვა სქემის ეფექტურობა. გამოვლინდა, რომ ადემეტონინის და ურსოდეზოქსიხოლის მუავას გამოყენება ქრონიკული C ჰეპატიტის და შაქრის დიაბეტი ტიპი 2-ით ერთდროულად დაავადებულ პირებში, რომლებსაც უტარებოდა სტანდარტული ვირუსსაწინააღმდეგო თერაპია, სარწმუნოდ

დადებითად მოქმედებს დისლიპიდემიის დონეზე. ლიპიდური პროფილის მანევრებლების ნორმალიზება ვირუსსაწინააღმდეგო თერაპიის სრულყოფილი კურსის ჩატარების საშუალებას იძლევა, რაც უზრუნველყოფს დაავადების რეციდივების შემცირებას. ქრონიკული C ჰეპატიტის კომპლექსურ მკურნალობაში ადემეტიონინის და ურსოდეზოქსიპოლის

მუავას ერთდროული გამოყენება ამცირებს ვირუსსაწინააღმდეგო თერაპიის გვერდით ეფექტებს. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ამ ავადმყოფების მეტაბოლური თერაპია შეიძლება რეკომენდებულ იყოს როგორც სტანდარტული ვირუსსაწინააღმდეგო თერაპიის ჩატარების დროს, ასევე, მის მიმართ უკუჩვენებების შემთხვევაშიც.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Целуйко В.И., *Крейндель К.Л., Вашакидзе З.С.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии и функциональной диагностики; *Харьковская городская клиническая больница №8, Украина*

В последние годы в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) все чаще используются интервенционные методы лечения. По данным реестра, перкутанные вмешательства в Украине в 2012 году были проведены 24453 больным, а вмешательства на коронарных артериях - 8853 больным, что на 58% больше, чем в 2011 году [4].

Положительным моментом является увеличение удельного веса вмешательств, проведенных при остром коронарном синдроме (ОКС) по отношению к стабильным пациентам. Инвазивная стратегия является приоритетной у большинства больных ОКС (рекомендации), в то время как обоснованность стентирования стабильных пациентов часто вызывает дискуссии, особенно при отсутствии поражения проксимальных отделов и суб-окклюзионных стенозов [5].

Однако, даже при условии успешного стентирования данный метод не всегда обеспечивает полное восстановление коронарного кровообращения [3], что обусловлено множеством причин, например, наличием остаточных экзогеннорастущих атеросклеротических бляшек, которые не приводят к фиксированному стенозу, но инициируют дисфункцию эндотелия и воспаление [1,2], врожденными аномалиями коронарных артерий (гипоплазия, мышечный мостик). Большое значение имеет и появление новых атеросклеротических повреждений коронарных артерий. Вышеизложенное существенным образом влияет на течение заболевания

после реваскуляризации и определяет толерантность к физическим нагрузкам, а, следовательно, и качество жизни.

Представляют интерес данные по изучению влияния стентирования коронарных артерий на течение заболевания в отдаленном периоде, в частности, на переносимость физических нагрузок (ФН) по данным нагрузочных тестов.

Нагрузочные ступенчатые пробы, такие как велоэргометрия (ВЭМ) или тредмил-тест широко применяются в кардиологии для оценки толерантности к ФН, выявления ишемии миокарда у больных с коронаросклерозом, диагностирования резидуальной ишемии миокарда после вмешательств на венечных артериях [3].

Цель исследования – оценка влияния стентирования коронарных артерий на толерантность к физической нагрузке в ближайший (4-8 недель) и отдаленный (12-15 месяцев) периоды.

Материал и методы. В исследование включены 90 больных ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий, в том числе 76 мужчин и 14 женщин в возрасте 25-76 лет, в среднем - 58,59±9,04 лет (таблица 1). Всем больным проводилось клиническое обследование, включающее оценку их состояния, частоту приступов стенокардии, эхокардиографию, ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, ВЭМ.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	% по группе больных
мужской пол	76 (86%)
женский пол	14 (15,8%)
возраст средний	58,59±9,04
ИМТ средний	30,2±3,68
курение	42 (46,6%)
наследственность	41 (45,5%)
ГБ	77 (85,5%)
ЧСС среднее, уд/мин	75,2±10,1
инфаркт в анамнезе	56 (62,2%)
СД	22 (24,4 %)
подагра	2 (2,22%)
инсульт в анамнезе	3 (3,33%)
стенокардия покоя	5 (5,55%)
стабильная стенокардия, ФК	
I-II ф.к.	20 (2,2%)
III ф.к.	45 (50%)
IV ф.к.	20 (2,2%)
длительность ИБС, в среднем, лет	11±3,05

По данным коронароангиографии, гемодинамически значимые изменения коронарных артерий, т.е. стенозирование, по крайней мере, одного сосуда выявлено у 25 больных, стеноз двух сосудов и более - у 65 больных.

ВЭМ пробу проводили за 2-3 дня до коронарного стентирования, спустя 4-8 недель и 12-15 месяцев после вмешательства. Пробу начинали с нагрузки мощностью 25-50 Вт (180 кг/м/мин). Использовали тип нагрузки с непрерывно ступенчато-нарастающей мощностью при длительности каждой ступени 3 мин. (увеличение мощности на 25-50 Вт) под постоянным электрокардиографическим контролем до достижения одной из конечных точек: субмаксимальной частоты пульса (200 минус возраст в годах), положительных критериев пробы.

Критерии прекращения пробы: развитие ангинозного приступа, снижение АД на 25-30% от исходного, повышение АД более 250/120 мм рт.ст., признаки нарушения перфузии (цианоз, бледность), появление одышки, развитие желудочковой тахикардии, желание пациента прекратить нагрузку, развитие неврологической симптоматики.

Пробу считали положительной при наличии одного из признаков: ангинозного приступа или его эквивалента, косонисходящей депрессии/элевации сегмента ST без ангинозной боли; ангинозного приступа в сочетании с элевацией сегмента ST более 1 мм горизонтальной формы и/или косовосходящей депрессией ST более 1,5 мм.

При анализе результатов ВЭМ учитывали пороговую мощность нагрузки и ее общую продолжительность, частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД), а также вычисляли двойное произведение (ДП) по формуле: $ДП=ЧСС*САД/100$.

Пороговую мощность выполненной нагрузки определяли по последней, полностью выполненной ступени пробы, в случае, если ее длительность была меньше 4 мин. - рассчитывали по формуле $W=W_{п}+25T/4$, где $W_{п}$ - выполненная нагрузка на предшествующем этапе, T - продолжительность последнего этапа в минутах.

Всем пациентам была рекомендована стандартная терапия. 87 больных принимали ацетилсалициловую кислоту, 74 - получали клопидогрель, 81 - бета-адреноблокаторы, 5 - блокаторы кальциевых каналов, 42 - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 20 – антагонисты ангиотензина II, 12 - ивабрадин. Все больные принимали статины.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0 for Windows, метод Вальд-Вольфовиц. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней $M \pm m$. Применялся статистический метод расчета – медианы рангов (при этом медианы вычислены по обычным правилам статистики – как среднее арифметическое центральных членов вариационного ряда). Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента. Достоверным считался уровень значимости при $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика показателей велоэргометрии в группе больных (n=90)

Показатель	Величина показателя (M±m)		
	до ЧКВ (исходно)	4-8 нед. спустя после ЧКВ	12-15 мес. спустя после ЧКВ
мощность, Вт, средняя	64,9±12,4	107,2±5,1*	115,3±10,1**
пороговая нагрузка, Вт, средняя	75,1±12,7	118,8±9,9*	129,5±11,2**
продолжительность нагрузки, мин.	6,1±0,5	11,2±0,3*	13,1±0,2
ЧСС макс в 1 мин.	116±2,1	120±1,1*	130,2±0,2
САД мм рт ст, макс.	171±20,1	179±17,1*	181,1±10,2
проба «+», %	67	25*	30
проба «-», %	9	21*	21
проба незавершенная, %	10	47*	39
проба сомнительная, %	14	7*	10
двойное произведение, усл. ед.	161±2,8	187,±1,5*	215±5,0**
общий объем выполненной работы, Вт/мин.	88,5±16,5	141,1±40,1*	150±39,1*

ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство

Результаты и их обсуждение. Результаты, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о позитивном влиянии стентирования на переносимость физической нагрузки - 1-2 месяца спустя после стентирования пороговая мощность увеличилась на 63%, а спустя 12-15 месяцев - на 58% по сравнению с исходной. При этом, продолжительность проводимого теста после стентирования увеличилась практически в 2 раза. Достоверно возросло и двойное произведение, что свидетельствует об увеличении коронарного резерва. Несомненным доказательством положительной динамики клинического течения заболевания после проведения стентирования является достоверное уменьшение удельного веса больных, у которых результаты теста были оценены как позитивные. Если исходно у 67% больных проба была положительной, то при повторных исследованиях удельный вес пациентов с клинико-электрокардиографическими критериями позитивного теста составил 28%. 12-15 месяцев спустя на фоне проводимой терапии у 30% пациентов регистрировалась положительная проба. Критериями положительной пробы были у 45% клинически ангинозный синдром, у 35% – изменения сегмента ST “ишемического” типа, у 3% – падение уровня АД, у 17% – сочетание ишемических изменений и клинических проявлений во время теста.

Анализ полученных данных достоверного улучшения толерантности к ФН у всех больных не выявил. У 20 пациентов, подвергшихся стентированию, увеличения пороговой нагрузки не выявлено (таблица 3). Проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей

групп больных, отличающихся по динамике показателей нагрузочного теста. I группа включала больных, у которых не отмечено повышения пороговой мощности в период 12-15 месяцев (n=20), II группа объединяла пациентов с положительной динамикой показателей нагрузочного теста (n=70). Пациенты достоверно не отличались по возрасту, индексу массы тела, показателям артериального давления, наличию инфаркта в анамнезе. Однако, установлено, что отсутствие повышения толерантности к физической нагрузке после стентирования чаще наблюдается у женщин (45%) против 7,1% в первой группе, у пациентов с сахарным диабетом (35% против 21,4%), таблица 3.

Достоверные отличия в проводимом лечении не определялись. Данные эхокардиоскопии достоверно отличались лишь по толщине миокарда левого желудочка в диастолу.

Получены также результаты, которые на первый взгляд кажутся парадоксальными – отягощенный семейный анамнез и курение чаще наблюдаются у пациентов с положительной динамикой нагрузочного теста.

Возможно, более выраженный клинический эффект у курильщиков частично связан с неблагоприятным влиянием никотина на функцию эндотелия [6,7], что сопровождается снижением коронарного резерва. Проведение вмешательства на коронарных артериях является сильной мотивацией для отказа от курения, что в последующем может обеспечить нормализацию функции эндотелия и улучшение коронарного кровотока.

Таблица 3. Результаты динамического наблюдения пациентов в зависимости от достижения пороговой мощности на фоне проводимой стандартной терапии и после проведения реваскуляризации коронарных артерий

Показатель	Пороговая мощность не увеличилась, n=20	Пороговая мощность увеличилась, n=70
возраст, средний	59,0±7,57	58,3±9,39
мужской пол	11 (55%)	65 (86,6%)*
женский пол	9 (45%)	5 (7,1%)*
ИМТ, средний (кг/м ²)	30,0±4,58	29,1±2,93
курение	8 (40%)	34 (48,6%)*
наследственный анамнез	6 (30%)	35 (50%)*
САД, среднее, мм рт.ст.	155,5±13,9	143,3±16,7
ДАД, среднее, мм рт.ст.	94,5±11,4	88,5±10,2
гипертоническая болезнь	100%	57 (81,4%)*
ЧСС среднее, уд/мин	85,5±16	74,7±13*
инфаркт в анамнезе	11 (55%)	45 (64,3%)
СД	7 (35%)	15 (21,4%)*
Коронарография:		
однососудистые поражения	6 (30%)	19 (27%)
многососудистые поражения	14 (70%)	51 (73%)*
ЭХО-КС		
ТМЖПд	1,04±0,09	1,02±0,09*
ОХС во время наблюдения, ср.	4,21±0,72	4,5±1,48
ЛПНП во время наблюдения, ср.	2,72±0,71	2,82±1,23
ТГ во время наблюдения, ср.	1,32±0,86	1,5±1,15

ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СД – сахарный диабет, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

Таблица 4. Показатели исходной ВЭМ у больных обеих групп

Клиническая характеристика	I группа <медианы 115, (n=52)	II группа >медианы 115, (n=38)
возраст, средний	57,8±5,0	58,8±4,2
мужской пол	40 (76,9%)	36 (94,7%)
женский пол	12 (23%)	2 (5,26%)
ИМТ, средний (кг/м ²)	29,6±3,8	29,2±4,1
курение	22 (42,3)	20 (52,6)
наследственный анамнез	12 (23%)	29 (76,3%)
САД, среднее, мм рт.ст.	150,1±16,6	143,6±17,1
ДАД, среднее, мм рт.ст.	92±11,2	94,1
гипертоническая болезнь	51 (98%)	26 (68,4%)
ЧСС среднее, уд/мин	84±12	70±8
инфаркт в анамнезе	19 (36,5%)	37 (97,3%)
СД	5 (9,6%)	17 (44,7%)
Коронарография:		
однососудистые поражения	4 (7,69%)	21 (55,2%)
многососудистые поражения	31 (59,6%)	34 (89,5%)
ЭХО-КС		
ТМЖПд	1,05±0,08	1,02±0,08*
ОХС во время наблюдения, среднее	4,88±1,2	4,65±1,38
ЛПНП во время наблюдения, среднее	2,9±1,29	2,91±1,38
ТГ во время наблюдения, среднее	1,45±0,9	1,6±0,89

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

С учетом выполненной мощности во время теста (средняя мощность - $115,3 \pm 10,1$ Вт), пациенты условно разделены методом медианы рангов на две группы: I группу составили 52 пациента ($45,8 \pm 4,6$ Вт), II группу - 38 пациентов ($97,7 \pm 5,8$ Вт), данные представлены в таблице 4. Обе группы достоверно различались между собой по продолжительности ФН, $p < 0,01$.

Анализ данных проведенных исследований позволяет заключить, что:

1) проведение стентирования коронарных артерий уже спустя 4-8 недель способствует достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствует уменьшение удельного веса больных с положительным тестом с 67% до 30%, повышение пороговой нагрузки с 75,1% до 129,5% увеличение двойного произведения.

2) повышение толерантности к физической нагрузке больных, подвергшихся стентированию, сохраняется и спустя 12-15 месяцев, причем двойное произведение возрастает и в сравнении с результатом теста, проводимого в более ранние сроки.

3) факторами, ассоциированными с недостаточным повышением толерантности к физической нагрузке после стентирования, по данным велоэргометрии являются женский пол, сахарный диабет; отказ от курения способствует увеличению пороговой физической нагрузки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н., Ткаченко Л.О., Рокита О.И. Стан функції ендотелію артеріального русла у пацієнтів з ранньою післяінфарктною стенокардією і фактори, які його визначають. Український кардіологічний журнал, 2009; 2: 11-15.
2. Лутай М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска. Український медичний часопис 2006; №2(52): III-IV: 80-83.
3. Пархоменко А.Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии. Укр. кардіологічний журнал 2007; 5: 17-25.
4. Соколов М.Ю. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: первые результаты анализа. Сердце и сосуды 2013; 3:7-19.
5. Рекомендации по реваскуляризации миокарда Ассоциации кардиологов Украины и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины. 2013 год.
6. Ciftci O. et al. Light cigarette smoking and vascular function. Acta Cardiol. 2013; 68(3): 255-61.
7. Sicca G., Pandey D. et al. Contribution of arginase activation to vascular dysfunction in cigarette smoking. Atherosclerosis 2013; 231(1): 91-94.

SUMMARY

EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER CORONARY ARTERY STENTING

Tseluyko V., *Kreyndel K., Vashakidze Z.

*Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Cardiology and functional diagnostics;
Kharkiv City Clinical Hospital № 8, Ukraine

The aim of the research is to investigate the impact of coronary stenting on exercise tolerance after 4-8 week and after 12-15 months.

The study involved total 90 patients with coronary artery disease, who underwent coronary stenting. All patients underwent clinical examination, including an assessment of their condition, the frequency of angina attacks, echocardiography, resting ECG was recorded in all the patients in the standard 12-lead veloergometry. Statistical processing was performed using Statistica 6.0 for Windows, the method of Wald - Wolfowitz. Data are presented as arithmetic means and error average $M \pm m$. We used a statistical method of calculation - the median ranks (with the median calculated by the usual rules of statistics - the arithmetic mean of the central members of the ordered series). Significant differences were assessed by t-test. The level of significance was considered significant when $p < 0,05$.

According to the monitoring data of patients have a significant increase in exercise tolerance: threshold power increased by 63% and in 12-15 months by 58 % compared with the original. The duration of the test conducted after stenting increased by almost 2-fold. In addition, significantly reduced the proportion of patients whose test results were evaluated as positive.

Stenting of the coronary arteries after 4-8 weeks promotes the significant increase in exercise tolerance that persists after 12-15 months. The factors of associated with insufficient increase in exercise tolerance after stenting according veloergometry are: female gender, diabetes, smoking cessation further contributes to the increase in the threshold of physical activity.

Keywords: coronary artery stenting, coronary artery disease, veloergometry, exercise tolerance.

РЕЗЮМЕ

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Целуйко В.И., *Крейндель К.Л., Вашакидзе З.С.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии и функциональной диагностики; *Харьковская Городская клиническая больница №8, Украина*

Цель исследования – оценка влияния стентирования коронарных артерий на толерантность к физической нагрузке в ближайший (4-8 недель) и отдаленный (12-15 месяцев) периоды.

Обследовано 90 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым выполнено стентирование коронарных артерий. Всем больным проводилось клиническое обследование, включающее оценку их состояния, частоту приступов стенокардии, эхокардиоскопию, ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, велоэргометрию. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0 for Windows, метод Вальд-Вольфовиц. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней $M \pm m$. Применялся статистический метод расчета – медианы рангов (при этом медианы вычислены по обычным правилам статистики – как среднее арифметическое центральных членов вариационного ряда). Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента. Достоверным считался уровень значимости при $p < 0,05$.

Согласно данным исследования, у пациентов отмечается достоверное повышение толерантности к физическим нагрузкам: пороговая мощность увеличилась на 63%, а спустя 12-15 месяцев - на 58% по сравнению с исходной. Продолжительность проводимого теста после стентирования выросла практически в 2 раза. Кроме того, достоверно уменьшился удельный вес больных, у которых результаты теста были оценены как позитивные.

Проведение стентирования коронарных артерий уже через 4-8 недель способствует достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, что сохраняется и спустя 12-15 месяцев. Факторами, ассоциированными с недостаточным повышением толерантности к физической нагрузке после стентирования по данным велоэргометрии являются: женский пол, сахарный диабет; отказ от курения способствует увеличению пороговой физической нагрузки.

რეზიუმე

ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობა გულის იშემიური დაავადების მქონე ავადმყოფებში კორონარული არტერიების სტენტირების შემდეგ

ვ. ცელუიკო, *კ. კრეინდელი, ზ. ვაშაკიძე

*ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, კარდიოლოგიისა და ფუნქციური დიაგნოსტიკის კათედრა; *ხარკოვის №8 კლინიკური საავადმყოფო, უკრაინა*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კორონარული არტერიების სტენტირების გავლენის შეფასება ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობაზე ინვაზიიდან უახლოეს პერიოდში (4-8 კვირა) და 12-15 თვის შემდეგ. შეფასებულ იქნა გულის იშემიური დაავადების დიაგნოზის მქონე 90 ავადმყოფის მონაცემები, რომელთაც ჩატარდა კორონარული არტერიების სტენტირება. პაციენტების კლინიკური გამოკვლევები მოიცავდა ზოგადი მდგომარეობის და სტენოკარდიის ეპიზოდების სისშირის შეფასებას, ასევე კარდიოექსკოპიას, ეკგ 12 სტანდარტულ განხრაში (მოსვენების მდგომარეობაში) და ველოერგომეტრიას.

კვლევის შედეგების მიხედვით აღინიშნა ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის სარწმუნო ზრდა: დატვირთვის ზღვრული სიმძლავრე საწყის მანევრებლებთან შედარებით უშუალოდ პოსტინვაზიურ პერიოდში გაიზარდა 63%-ით, 12-15 თვის დაკვირვების შემდეგ - 58%-ით. დატვირთვის ტესტის ხანგრძლივობა სტენტირების შემდეგ გაიზარდა, დაახლოებით, 2-ჯერ, გარდა ამისა, სარწმუნოდ შემცირდა იმ პაციენტთა ხვედრითი წილი, რომელთა დატვირთვის ტესტის შედეგი დადებითად იყო შეფასებული.

ამრიგად, კორონარული არტერიების სტენტირება ინვაზიიდან 4-8 კვირაში სარწმუნოდ ზრდის ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობას. სტენტირების შემდგომ პერიოდში ჩატარებული ველოერგომეტრიის მონაცემების მიხედვით დადგინდა იქნა ფაქტორები, რომლებიც ასოცირდება ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის არასაკმარის ზრდასთან: მდედრობითი სქესი, შაქრიანი დიაბეტი; სივარეტის მოწვევისთვის თავის დანებება დამატებით განსაზღვრავს ფიზიკური დატვირთვის ზღვრების მომატებას.

OCCURRENCE OF OCCULT HCV INFECTION AMONG HIV INFECTED PATIENTS IN GEORGIA

Gatsrelia L., Sharvadze L., Karchava M., Dolmazashvili E., Tsertsvadze T.

Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center, Tbilisi; Georgian-French Joint Hepatology Clinic "Hepa", Tbilisi; Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia

The hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of liver inflammation, liver disease, and liver cancer. It is estimated that about 170 million people, 3% of the world's population, are infected with HCV [17]. HCV is RNA virus that belongs to the family of flaviviruses [15]. It is transmitted through contact with the blood of an infected person. The natural targets of HCV are hepatocytes and, possibly, B lymphocytes [12,23]. In most cases of infection (85%) the virus evades the immune system and establishes a chronic infection that ultimately leads to cirrhosis and liver carcinoma [6,21].

HCV is highly divergent, therefore six large groups of viral genotypes [7-9,11,13,16], in addition to over 70 different subtypes are distributed worldwide [18,19].

High prevalence (6.7%) of HCV infection among general population was reported in Georgia [2]. The main cause of spread HCV infection in Georgia is sharing needles or syringes among injection drug users [1].

In the past years, a new form of HCV infection has been identified and defined as "occult" HCV infection (OCI) [5,6]. OCI is a new pathological entity characterized by absence detectable HCV RNA in serum or plasma, but identifiable in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and/or liver tissue [5,22]. As reported, about 70% of patients with OCI also have HCV RNA in their peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) [10]. According to the recent findings, progression of liver injury cannot be excluded during OCI characterized by HCV RNA in hepatic tissue accompanied by normal levels of liver enzymes [20].

In most cases, occult HCV infection is characterized by positive carriage anti-HCV antibodies; however, the absence of these antibodies does not rule out occult infection [20].

OCI was detected among different patient groups worldwide. It was found not only in chronic hepatitis patients of unknown origin, but also among several groups at risk for HCV infection, namely, hemodialysis patients or family members of patients with occult HCV. Occult infection was also reported among healthy populations without any evidence of liver disease [3,4].

Prevalence of OCI has not been investigated in Georgian population. While the rate of HCV infection is highest among Eastern European Countries, the study of OCI would be of interest. Therefore, the aim of this pilot study was to investigate the occurrence of occult HCV infection among HIV infected individuals in Georgia as HCV at risk population.

Material and methods. All subjects included in the study were obtained from Georgian Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center, in the period between February 2011 and March 2013. Institutional ethical board approval was taken prior to the study. A total of 161 HIV infected patients who were repeatedly negative for HCV Ab and serum RNA were included in this study. The subjects for analyses were divided into three groups. Their mean age was 51±12 years.

The first group was composed of 98 patients without evidence of liver disease. Selection criteria for group 1 were to being confirm HIV infection, negative for HBV, EBV, CMV infections and essentially free of symptoms or biochemical evidence of liver disease.

The second group was composed of 34 HIV infected patients with cryptogenic liver disease and the third group was composed of 29 patients with HIV/HBV co infection. The characteristics of the patients included in the study are shown in table 1.

Table 1. Characteristics of HIV infected patients negative for hepatitis C Virus antibodies and for serum HCV RNA

Category	Data
No. of patients (total)	161
No evidence of liver disease (group 1)	98
With cryptogenic liver disease (group 2)	34
HIV/HBV co-infected (group 3)	29
Sex, male/female	103/58
Age, mean, years	51±12
Body-mass index, mean	26.6±4
Liver fibrosis score, mean (kPa)	(8.8±0.7)

Table 2. Comparison between patients with or without OCI

RNA Category	Results of test in PBMCs specimens for HCV	
	positive	negative
No. of patients (total)	15	146
No evidence of liver disease (group 1)	2	96
With cryptogenic liver disease (group 2)	4	30
HIV/HBV co-infected (group 3)	9	20
Sex, male/female	12/3	91/55
Age, mean, years	48±11	50±12
Body-mass index, mean	27.1±4	26.3±3
Liver fibrosis score, mean (kPa)	≥F2 (8.1-9.5)	F1 (6.8-7.5)

All the patients included in the study were subjected for evaluation of HCV-RNA and liver fibrosis score. Although hepatic tissue would be a preferable material for diagnosis of OCI, but liver biopsies was rarely available. Testing for HCV-RNA in PBMCs was an alternative and easy to do when a liver biopsy was not available. HCV genotypes and their distribution among the OCI detected patients were investigated in this study.

HCV antibody screening. HCV antibodies were assayed by a third-generation test - Ortho HCV 3.0 ELISA (Ortho Clinical Diagnostic, USA).

HCV viral load in PBMCs. PBMCs were isolated from heparinized whole blood by use of Ficoll density gradient centrifugation. RNA was isolated and purified by RNA Mini Kit (RNeasy Mini Kit, Qiagen, USA). Measurement of HCV RNA viral load was done by Real time PCR technique using COBAS TaqMan HCV test, v.2 (Roche, Switzerland) with slight modification to manufacturer's instruction. Furthermore, several negative (no-RNA) controls were included, to assure the specificity of the results.

HCV genotyping. HCV genotyping was performed by reverse hybridization line probe assay using Versant HCV Genotyping v.2 kit (Siemens, Belgium) according to the manufacturer's instruction.

Liver fibrosis staging. Liver fibrosis was measured using non-invasive, rapid and reproducible method - transient elastography by FibroScan (Echosens, France). The median value per patient was expressed in kilopascal (kPa) units and evaluated by METAVIR score.

Results and there discussion. All HIV infected patients were negative for anti-HCV antibodies and for serum HCV RNA when they were enrolled in the study. Total 15 cases of OCI were found in our study. HCV-RNA was detected in PBMCs specimens among 2 patients (2%) from 98 HIV infected individuals without evidence of liver disease (group 1), 4 patients (12%) from 34 HIV infected patients with cryptogenic liver disease (group 2), and 9 patients (31%) from 29 HIV/HBV co-infected patients (group 3).

HCV genotypes were determined for 14 of 15 OCI patients resulting following genotype distribution: 6 (46%) - 1b; 3 (23%) - 2a/2c and 5 (38%) - 3a. One patients failed to be genotyped due to extremely low HCV viral load. Fibrosis stage was evaluated in 152 patients, remaining patients (n=9) failed due to overweight. Fibrosis stage distribution showed that in OCI negative patients main liver fibrosis score was F1, when OCI positive patients had F2 or more fibrosis score (Table 2).

Our data revealed the occurrence of occult HCV infection in HIV infected patients. No single HCV genotype was predominant in the present study and was consistent with the prevalence of HCV genotypes in the country. Liver fibrosis was found more frequently and the fibrosis score was significantly higher in OCI patients versus negative ones, suggesting that undiagnosed OCI might impact on the liver damage. The study demonstrated that testing only for HCV antibody fails to identify the true prevalence of HCV co-infection among HIV infected patients. We propose that in the absence of liver biopsy specimens, analysis of PBMC sample for HCV-RNA would be informative for detection of occult HCV infection.

Acknowledgments. We thank staff of Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center and Georgian-French Joint Hepatology Clinic "Hepa" for their contribution in the project. The project described was supported by Award Number D4-3TW000233 from the Fogarty International Center. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the Fogarty International Center or the National Institutes of Health.

REFERENCES

1. Badridze N, Chkhartishvili N, Abutidze A, Gatsrelia L, Sharvadze L. Prevalence of hepatitis B and C among HIV positive patients in Georgia and its associated risk factors. Georgian Med News 2008; 12(165):54-60.
2. Stvilia K, Tsertsvadze T, Sharvadze L, Aladashvili M, Carlos del Rio, Mark H. Kuniholm, Kenrad E. Nelson. Prevalence of Hepatitis C, HIV, and Risk Behaviors for

Blood-Borne Infections: A Population-Based Survey of the Adult Population of Tbilisi, Republic of Georgia. *J Urban Health* 2006; 83(2): 289–298.

3. Barril G, Castillo I, Espinosa M, Garcia-Valdecasas J, Garcia-Fernández N, González-Parra E, María Alcazar JM, Sánchez C, Diez-Baylón JC, Martínez P, Bartolomé J, Carreño V, Nephrol J. Occult Hepatitis C Virus Infection among Hemodialysis Patients 2008; 19(12): 2288–2292.

4. Carreño V, Bartolomé J, Castillo I, Quiroga JA. New perspectives in occult hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(23):2887-94.

5. Castillo I, Pardo M, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Rodríguez-Inigo E, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis* 2004; 189: 7–14.

6. Feld JJ, Hoofnagle JH: Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 36:967-972.

7. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 21-29.

8. Kubo Y, Takeuchi K, Boonmar S, Katayama T, Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Bradley DW, Houghton M, Saito I. A cDNA fragment of hepatitis C virus isolated from an implicated donor of post-transfusion non-A, non-B hepatitis in Japan. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 10367-10372.

9. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.

10. López-Alcorocho JM, Rodríguez-Inigo E, Castillo I et al., The role of genomic and antigenomic HCV-RNA strands as predictive factors of response to pegylated interferon plus ribavirin therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 25(10): 1193–1201.

11. Okamoto H, Kojima M, Okada S, Yoshizawa H, Iizuka H, Tanaka T, Muchmore EE, Peterson DA, Ito Y, Mishiro S. Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2-year infection in a chimpanzee: variability and stability. *Virology* 1992; 190: 894-899.

12. Okuda M, Hino K, Korenaga M, Yamaguchi Y, Katoh Y, Okita K. Differences in hypervariable region 1 quasi-species of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cells, and liver. *Hepatology* 1999; 29(1):217–222.

13. Pawlotsky JM. The nature of interferon-alpha resistance in hepatitis C virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 587-592.

14. Pham TN, Michalak TI. Occult persistence and lymphotropism of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(18): 2789–2793.

15. Robertson B, Myers G, Howard C et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization, *Archives of Virology* 1998; 143(12): 2493–2503.

16. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 35-4.

17. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:558–567.

18. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-973.

19. Smith DB, Pathirana S, Davidson F, Lawlor E, Power J, Yap PL, Simmonds P. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J Gen Virol* 1997; 78 (Pt 2): 321-328.

20. Tomasz I, Michalak, Tram N.Q. Pham, Patricia M. Mulrooney-Cousins. Molecular Diagnosis of Occult HCV and HBV Infections. *Disclosures Future Virology.* 2007; 2(5):451-465.

21. Tram NQP, Tomasz MI: Occult hepatitis C virus persistence: Identification and characteristics. *Medical Laboratory Observer* 2006; 1-6.

22. Welker MW, Zeuzem S. Occult hepatitis C: how convincing are the current data? *Hepatology* 2009; 49:665–675.

SUMMARY

OCCURRENCE OF OCCULT HCV INFECTION AMONG HIV INFECTED PATIENTS IN GEORGIA

Gatsrelia L., Sharvadze L., Karchava M., Dolmazashvili E., Tsertsvadze T.

Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center; Georgian-French Joint Hepatology Clinic "Hepa"; Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia

Occult hepatitis C (OCI) infection has been known as detectable HCV-RNA in the liver or peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in the absence of detectable serum or plasma HCV-RNA. OCI has been detected among different patients groups worldwide, it has been found not only in chronic hepatitis patients of unknown origin, but also among several groups at risk for HCV infection (hemodialysis patients or family members of patients with occult HCV). This occult infection has been reported also in healthy populations without evidence of liver disease. Prevalence of occult Hepatitis C virus has not been investigated in Georgian population, where a rate of HCV infection is highest (6.7%) among Eastern European Countries. The aim of this study was to investigate the occurrence of occult HCV infection among HIV infected individuals in Georgia.

As a pilot study, we have selected three groups of HIV infected patients for analyses: Group 1- HIV infected patients

without evidence of liver disease (n=98), group 2- HIV infected patients with cryptogenic liver disease (n=34) and group 3- HIV/HBV co infected patients (n=29). HCV RNA was tested in PBMCs samples by real-time polymerase chain reaction. HCV genotyping was performed by Line-probe assay based on reverse-hybridization technology. Liver fibrosis was evaluated by transient elastography (FibroScan®).

HCV-RNA was detected in PBMCs specimens among 2 (2%) subjects from group 1, 4 (12%) subjects from group 2, and 9 (31%) subjects from group 3. HCV genotypes were determined for 14 of 15 OCI subjects resulting following genotype distribution: 6 (46%) - 1b, 3 (23%) - 2a/2c and 5 (38%) - 3a. One samples failed to be genotyped due to extremely low HCV viral load.

Our data revealed the occurrence of occult HCV infection in HIV infected patients. No single HCV genotype was predominant in the present study. Liver fibrosis was found more frequently and the fibrosis score was significantly higher in OCI patients versus negative ones, suggesting that undiagnosed OCI might impact on the liver damage. The study demonstrated that testing only for HCV antibody fails to identify the true prevalence of HCV co-infection among HIV infected patients. We propose that in the absence of liver biopsy specimens, analysis of PBMC sample for HCV-RNA would be informative for detection of occult HCV.

Keywords: HCV, Liver fibrosis, OCI.

РЕЗЮМЕ

ОККУЛЬТНЫЙ ГЕПАТИТ С СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ГРУЗИИ

Гацерелия Л.В., Шарвадзе Л.Г., Карчава М.К., Долмазашвили Е.Н., Церцвадзе Т.Н.

Центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии; Грузино-французская совместная гепатологическая клиника «ГЕПА»; Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, медицинский факультет, Тбилиси, Грузия

Несмотря на то, что уровень заражения гепатитом С в Грузии является самым высоким (6,7%) среди стран Восточной Европы, распространенность оккультного гепатита С (ОС) среди населения Грузии по сей день не изучена.

Целью данного исследования явилось изучение распространенности оккультного гепатита С среди ВИЧ-инфицированного населения Грузии.

В пилотном исследовании для анализа отобраны три группы ВИЧ-инфицированных пациентов: I

группу составили ВИЧ-инфицированные пациенты без признаков заболевания печени (n=98); II группу - ВИЧ-инфицированные пациенты с криптогенными заболеваниями печени (n=34); III группу - HIV/HBV ко-инфицированные пациенты (n=29). HCV РНК исследована в мононуклеарных пробах периферической пробы (PBMCs) с применением полимеразной цепной реакции реального времени. HCV генотипирование проведено на основании обратной гибридизации. Фиброз печени оценивался методом эластографии (FibroScan®). HCV РНК выявлена в PBMCs у 2 (2%) пациентов I группы, 4 (12%) - II группы и 9 (31%) - III группы. У 14 из 15 ОСI пациентов идентифицированы HCV генотипы: у 6 (46%) – 1b; у 3 (23%) – 2a/2c; у 5 (38%) – 3a. В одном случае ввиду крайне низкой вирусной нагрузки генотип определить не удалось.

Исследования выявили наличие ОСI среди ВИЧ-инфицированных пациентов. При этом, ни один из генотипов HCV не преобладал. У пациентов с ОСI фиброз печени наблюдался чаще и уровень фиброза был более высоким, чем у пациентов с другими формами гепатита. Это указывает, что невыявленный ОСI может вызвать повреждения печени. Исследование выявило, что тестирование ВИЧ-инфицированных только на HCV антитела не отражает реальную превалентность оккультной HCV ко-инфекции. Делается вывод, что при отсутствии возможности проведения биопсии печени, анализ PBMCs на HCV РНК может быть информативным для выявления оккультной HCV инфекции.

რეზიუმე

ოკულტური C ჰეპატიტი აივ-ინფიცირებულ პაციენტებს შორის საქართველოში

ლ. გაწერელია, ლ. შარვაძე, მ. კარჩავა, ე. დოღმაზაშვილი, თ. ცერცვაძე

ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი; საქართველო-საფრანგეთის ერთობლივი ჰეპატოლოგიური კლინიკა “ჰეპა”; ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტი, თბილისი, საქართველო

პილოტურ კვლევაში ანალიზისათვის შეირჩა აივ-ით ინფიცირებული პაციენტების სამი ჯგუფი: I ჯგუფი - აივ-ით ინფიცირებული პაციენტები ღვიძლის დაავადებების გარეშე (n=98), II ჯგუფი – უცნობი ეტიოლოგიის ღვიძლის დაავადებების მქონე აივ-ინფიცირებული პირები (n=34), III ჯგუფი – HIV/HBV კო-ინფიცირებული პაციენტები (n=29). HCV რნმ გამოკვლეულ იქნა პერიფერული სისხ-

ლის მონონუკლეარების (PBMCs) ნიმუშებში რეალური დროის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით. HCV გენოტიპები განისაზღვრა შებრუნებითი ჰიბრიდიზაციის მეთოდით. ღვიძლის ფიბროზის ხარისხი შეფასდა ელასტოგრაფიის საშუალებით (FibroScan®).

PBMCs ნიმუშებში HCV რნმ გამოვლინდა I ჯგუფში 2 (2%) შემთხვევაში, II ჯგუფში - 4 (12%) და III ჯგუფში - 9 (31%) შემთხვევაში. გამოვლენილი 15 OCl-დან HCV გენოტიპი განისაზღვრა 14 პაციენტში, C ჰეპატიტის გენოტიპების შემდეგი განაწილებით: 6 (46%) – 1b, 3 (23%) – 2a/2c და 5 (38%) – 3a. ერთ ნიმუშში გენოტიპი ვერ განისაზღვრა C ჰეპატიტის ვირუსის უკიდურესად დაბალი ვირუსული დატვირთვის გამო.

კვლევამ აჩვენა აივ-ით ინფიცირებულ პაციენტებში ოკულტური HCV ინფექციის არსებობა. კვლევაში არც ერთი HCV გენოტიპი არ იყო უპირატესი. ღვიძლის ფიბროზი უფრო ხშირი და უფრო მაღალი ხარისხის იყო OCl პაციენტებში, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ გამოუვლენელმა ოკულტურმა C ჰეპატიტმა შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლის დაზიანება. ამრიგად, აივ-ინფიცირებულების მხოლოდ HCV ანტისხეულებზე კვლევა არ ასახავს ოკულტური HCV კო-ინფექციის ჭეშმარიტ პრევალენტობას. სტატიის ავტორებს მიანიათ, რომ OCl-ის გამოსავლენად, ღვიძლის ბიოფსიის ხელმიუწვდომლობის შემთხვევაში, PBMCs ნიმუშების კვლევა HCV-რნმ-ზე მეტად ინფორმატიულია.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПАРКИНСОНА

Симонидзе В.Г., Самушия О.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нейромедицины, Грузия

Достигнутый в последнее десятилетие экономический и социальный прогресс обусловил рост среднего возраста населения, что, со своей стороны, привело к увеличению количества заболеваний, связанных с возрастом, среди которых значительное место занимают дегенеративные болезни. К дегенеративным процессам относится целый ряд эндогенно-органических заболеваний, проявлением которых являются слабоумие, нарушения поведения и движения, ввиду чего такие пациенты нуждаются не только в лечении, но и присмотре и уходе, что является медицинской и социальной проблемой. Часто встречающимся дегенеративным заболеванием является болезнь Альцгеймера [1,6], после него следует болезнь Паркинсона [8,9,12]. Несмотря на то, что научное изучение указанных заболеваний длится более 100 лет, их этиология до конца не изучена и нуждается в последующих исследованиях.

Целью исследования явилось изучение форменных элементов крови при болезнях Альцгеймера и Паркинсона и на основании полученных результатов определить являются ли указанные болезни лишь процессами, протекающими с повреждением головного мозга или

носят системный характер; установить разницу и схожесть изменений форменных элементов крови при этих заболеваниях.

Материал и методы. В Кутаисском клиническом центре им. О. Чхобадзе и на клинической базе департамента нервных заболеваний Тбилисского государственного медицинского университета обследовано 48 пациентов, из них 28 случаев с предположительным диагнозом болезни Альцгеймера и 20 случаев - с диагнозом болезни Паркинсона. Во всех случаях средний возраст составил $67,8 \pm 9,2$ лет. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц.

Форменные элементы крови изучены с помощью электронного микроскопа BS-500, фирмы «ТЕСЛА» (Чехия). Исследования были проведены также световым микроскопом «Фотомикроскоп-III» фирмы «Оптон» (Германия). Для электронного микроскопа забор крови производили из вены. Лейкоцитарная плёнка, полученная после осаждения, резалась на отдельные маленькие кусочки, которые помещались в глутаральдегид. Материал фиксировался на буфере

1% раствора осмия, а затем заливался в эпон. Блоки резались на ультратоме «OmU2», фирмы «Reichert» (Австрия), контрастировались по методу Рейнолдса и просматривались через электронный микроскоп. Для светового микроскопа забор кровь производили из пальца, готовились мазки, которые после фиксации окрашивались азур-II-эозином. Для диагностики деменции и болезни Альцгеймера использованы критерии DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders) и NINCDS-ADRDA ADRDA (national institute of neurological and communicative disorders and stroke alzheimer's disease and related disorders association) [12]. Диагноз болезни Паркинсона устанавливался в соответствии с критериями, разработанными А. Hughes и соавт. [8].

С помощью электронного микроскопа изучались мембрана, хроматин, перинуклеарное пространство лейкоцитов, цвет цитоплазмы, вся мембранная и немембранная структура, а также форма, количество и характер тромбоцитов. В каждом конкретном случае обследовано по 100 клеток.

Данные обработаны вариационно-статистическим методом с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изучение тромбоцитов при болезни Альцгеймера и Паркинсона выявило целый ряд схожих структурных изменений. Изучение тромбоцитов световым микроскопом при болезни Альцгеймера выявило, что количество клеток молодых форм, в среднем, составило $1 \pm 0,02\%$, взрослых - $64 \pm 4\%$, гигантских форм - $18 \pm 3\%$, старых тромбоцитов $2 \pm 0,4\%$ и дегенеративных - $15 \pm 1\%$.

В случае болезни Паркинсона получены иные результаты: молодые формы - $2 \pm 0,02\%$, зрелые - $70 \pm 4\%$, гигантские формы - $15 \pm 3\%$, старые тромбоциты - $1 \pm 0,4\%$ и дегенеративные - $12 \pm 1\%$. Полученные результаты сравнены с контрольной группой, в которой зафиксированы следующие данные: количество зрелых - $95 \pm 3\%$,

старых - $2,10 \pm 0,45\%$, гигантских - $1,01 \pm 0,24\%$, дегенеративных - $1,0 \pm 0,05$ и молодых - $0,69 \pm 0,021$ клеток (диаграмма). Данные диаграммы указывают, что при обоих заболеваниях резко сокращается количество взрослых и резко увеличивается количество гигантских и дегенеративных тромбоцитов; таким образом, полученные световым микроскопом данные исследования указывают, что при болезнях Альцгеймера и Паркинсона преобладают дегенеративные и гигантские клетки.

Кроме того, с помощью светового микроскопа установлено, что тромбоциты на препарате распределены достаточно равномерно и образуют т.н. «биологическую сеть». Часто встречается адгезия тромбоцитов, образующая цепи, они были склеены с другими форменными элементами крови. В гигантских тромбоцитах хорошо визуализируются гиаломеры и гиалоплазмы.

При болезни Альцгеймера на электрограмме видны преимущественно полиформные тромбоциты, которые хорошо контурированы (рис. 1). Псевдоподии представлены отдельными ростками, которые расположены лишь с одной стороны и которыми осуществляется реакция похищения, агрегация эритроцитов и лейкоцитов (рис. 2).

Наблюдаются гигантские и разрушенные тромбоциты, гранулы неразрушенных тромбоцитов плотные, альфа-гранулы диссоциированы к краю клетки, каждая гранула имеет хороший контур и разбухаемость (рис. 3). Часто отмечается извержение гранул из тела (эгоцитоз), гликогенные зерна в цитоплазме распределены неравномерно; выявлено их большое скопление около альфа-гранул. Необходимо отметить, что количество гранул резко увеличено. При разрыве тромбоцитов имеет место извержение гликогенных зерен в окружающую среду. Митохондрии округлой формы с темным матриксом и огрубевшими кристаллами часто разрушены. На матриксе видны вакуоли, возникшие псевдолипиды создают впечатление фагоцитоза. За счет инвагинации плазменной перепонки площадь тромбоцитов достаточно увеличена, что указывает на их участие в фагоцитозных реакциях.

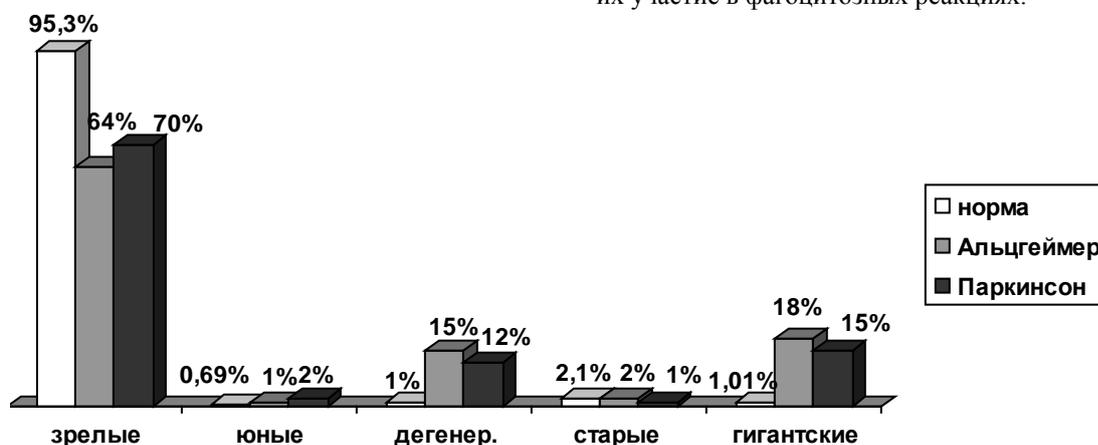


Диаграмма. Изменения тромбоцитов при болезни Альцгеймера и Паркинсона

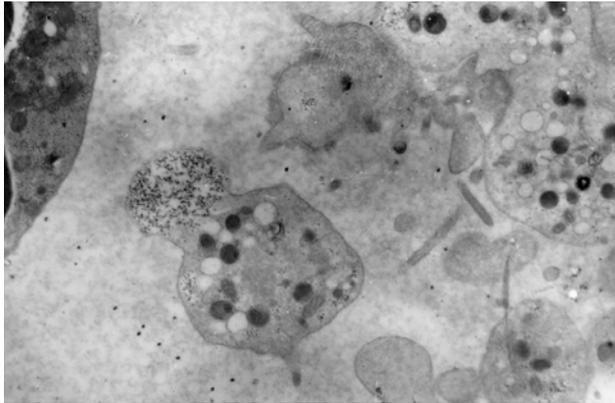


Рис. 1 Болезнь Альцгеймера – группа тромбоцитов. Микрофотограмма X 40 000

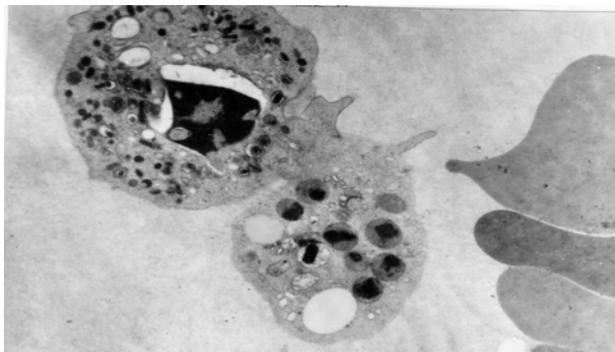


Рис. 2 Болезнь Альцгеймера – тромбоцит, нейтрофил, группа эритроцитов. Микрофотограмма X 35 000

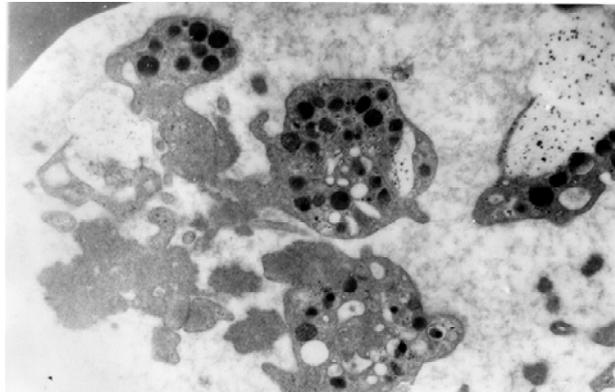


Рис. 3 Болезнь Альцгеймера – группа тромбоцитов. Микрофотограмма X 40 000

При болезни Паркинсона установлена многоформность тромбоцитов, количество гранул не увеличено и они незначительно разбухшие. Гранулы гликогена скоплены вместе, в таких случаях часто извергаются в плазму - претерпевают эгоцитоз. Количество таких клеток и степень их извержения сравнительно меньше, чем при болезни Альцгеймера (рис. 4). Степень выброса содержимого гранул в окружающую среду зависит от природы провоцирующего агента [2].

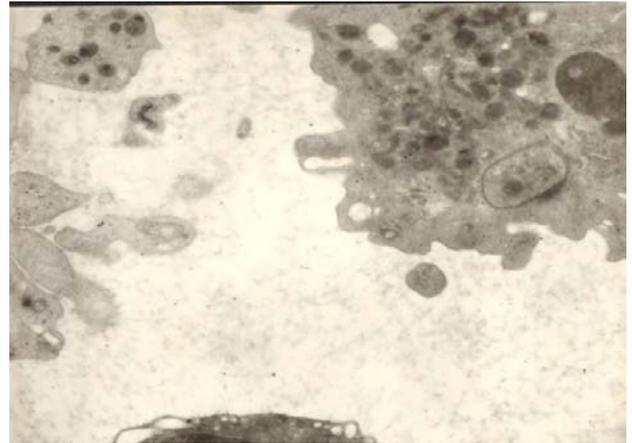


Рис. 4. Болезнь Паркинсона – группа тромбоцитов. Микрофотограмма X 50 000

На микрофотограмме отмечается склеивание тромбоцитов и лейкоцитов с помощью псевдоподий, ядро нейтрофила передислоцировано к краю цитоплазмы, непосредственно к той стороне, где псевдоподии связаны с тромбоцитами, что, по всей вероятности, указывает на обмен информации. Митохондрии тромбоцитов часто разрушены, а неразрушенные хорошо контурированы. В результате инвагинации плазменной мембраны, клеточная площадь также увеличена.

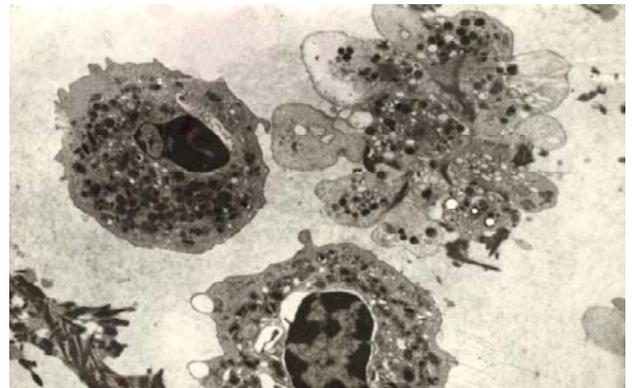


Рис. 5 Болезнь Паркинсона – тромбоцит и группа лейкоцитов. Микрофотограмма X 30 000

При болезни Паркинсона изменения тромбоцитов проявляются в более малом количестве гигантских и разрушенных тромбоцитов, меньшей инвагинации плазменной мембраны и малом количестве гранул, более низкой интенсивностью извержения из тел альфа-гранул, чем при болезни Альцгеймера (рис. 5).

При болезнях Альцгеймера и Паркинсона механизм защитной клеточной реакции крови осуществляется активными тромбоцитами, на что указывает наличие большого количества тромбоцитов гигантской формы, своеобразное распределение плотных гранул в цитоплазме, а также их интенсивный выход во внекле-

точную среду [2]. Альфа-гранулы в норме инертны и становятся активными лишь при развитии патологии, принимая участие в тромбообразовании. В этом случае они не ограничиваются лишь тромбообразованием и, по всей вероятности, играют значительную роль в реализации специфических и неспецифических защитных реакций организма. Известно, что плотные гранулы содержат в большом количестве нейрогоморальный фактор - серотонин в сети [2,4], который способствует образованию циклического аденозинмонофосфата (АМФ), что усиливает действие адреналина на фосфо-рилазу. Последний, со своей стороны, ускоряет процесс распада гликогена на сахар [2]. Переход гликогена из тромбоцитов в кровь вызывает не только усиление указанной реакции, но и активацию дезинтоксикационных процессов, протекающих в организме. Гликоген входит с белками в сложное комплексное соединение, тем самым нейтрализуя их токсическое действие [4,5]. Полиморфность вышеуказанных тромбоцитов, образование на их поверхности псевдолипидов, высокая контурность их края, своеобразное распределение и скопление на периферии гликогенных зерен и их извержение в окружающую среду, увеличение числа тромбоцитов гигантской формы и, соответственно, их способности абсорбировать, по всей вероятности, связаны с защитной функцией по отношению к имеющемуся антигену.

Предположительно, что структурные изменения тромбоцитов при болезнях Альцгеймера и Паркинсона соответствуют протекающим в нейронах головного мозга изменениям, так как с помощью форменных элементов крови происходит реакция соприкосновения имеющихся в организме антигенов. По данным различных авторов [7,11], при болезни Альцгеймера изменения тромбоцитов соответствуют патологическим изменениям, протекающим в головном мозге. Полученные данные дают возможность допустить распространение указанного тезиса и на болезнь Паркинсона.

Заключение.

1. При болезнях Альцгеймера и Паркинсона тромбоциты претерпевают грубые структурные изменения.
2. Исследование тромбоцитов при болезни Альцгеймера и Паркинсона выявило целый ряд как схожих, так и различных структурных изменений.
3. Тромбоциты представлены как активная структура, которая играет значимую роль в проявлении защитной реакции организма.
4. Болезни Альцгеймера и Паркинсона являются болезнями не только центральной нервной системы, так как изменения происходят и в тромбоцитах. Следует предположить, что заболевания носят системный характер.
5. Структурные изменения в тромбоцитах, предположительно, соответствуют протекающим процессам в нейронах головного мозга, так как с помощью крови осуществляется реакция соприкосновения имеющегося

в организме антигена, а процессы, предположительно, развиваются действием схожего, хотя и различного патогенного механизма - действием неспецифического антигена.

ЛИТЕРАТУРА

1. მ. ჯანელიძე. პირველადი დემენციების სადი-აგნოსტიკო და ფსიქომეტრიული კრიტერიუმები. მეტოდური წერილი. თბილისი: 1995; 44.
2. Вашкинелъ В.К. Ультраструктура тромбоцитов. М.: 1990; 88.
3. Лениджер А. Биохимия. Молекулярные структуры и функции клетки. М.: 1976; 957.
4. Савченко А.П., Медведев И.Н. Механизмы функционирования тромбоцитарного гемостаза. Журнал Фундаментальные исследования 2009; 10: 28-30.
5. Соловьев В.Д., Хесин Я.Е., Быковский А.Ф. Очерки по вирусной цитологии. М.: 1979; 323.
6. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrghi MH. Forecasting The global burden of Alzheimer's disease. University of California. Los Angeles: 2007; 130.
7. Evin G., Li QX. Platelet and Alzheimer's disease: Potential of APP as a biomarker. World Journal of Psychiatry 2012; 2(6): 102-113.
8. Hughes AL, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease, a clinicopathologic study. Neurology 1992; 42(7): 1142-46.
9. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J. Neurol Neurosurg Psychiatr. 2008; 79(4): 368-76.
10. Mckhann G.D. et. al. clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the nincls-adrda work droup under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939-44.
11. Sevush S., Jy W. Horstman L.L., Mao W-W., Kolondy L., Ahn Y.S. Platelet Activation in Alzheimer Disease. Neurology 1998; 55(4): 530-536.
12. Wirdefeldt K., Adami H.-O. Cole Ph., Trichopoulos D., Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's: a review of the evidence. Department of Medical Epidemiology and Biostatistics and Department of Clinical Neuroscience. Karolinska Institutet, Stockholm: 2011; 207.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF STRUCTURAL CHANGES IN THROMBOCYTES DURING ALZHEIMER'S AND PARKINSON'S DISEASES

Simonidze V., Samushia O.

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

The paper deals with the study of the changes in the formed elements of blood during the Alzheimer's and Parkinson's

diseases. While studying the structure of thrombocytes, a number of identical structural changes were identified in case of both diseases. The study has revealed various shapes of thrombocytes, the production of pseudopodia on their surface, high level of body outline, specific distribution of glycogen granules and their concentration on the periphery, glycogen eruption, dissociation of Alpha-granules towards the edge, and effective outline and density of the granules. There are frequent cases of the granule eruption from the body (exocytosis), the existence of vacuoles on the matrix, the rise in the number of gigantic thrombocytes and, consequently, considerable enhancement of the ability of absorption. Besides, there is a rise in the number of degenerated cells. The shape of thrombocytes is often changed and stretched on one side. The produced pseudopodia make the impression of participation in phagocytosis. As for the difference between changes, during Parkinson disease the amount of thrombocytes is low, more gigantic and distorted shape, less invagination of plasma membrane, low amount of granules and less intensity of alpha-granule eruption from the body.

The changes revealed by the research show the activity of thrombocytes, which should be connected to their participation in protective functions of the body towards existing agent. And the diseases – although with similar but with different pathogenic mechanisms – are being developed with participation of non-specific agents.

Keywords: Alzheimer's diseases, Parkinson's disease, thrombocytes.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПАРКИНСОНА

Симонидзе В.Г., Самушия О.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нейромедицины, Грузия

Изучены структурные изменения форменных элементов крови при болезнях Альцгеймера и Паркинсона. Установлен целый ряд схожих структурных изменений: проявление многоформности тромбоцитов, образование на их поверхности псевдоподиев, высокое контурирование тела, своеобразное распределение зерен гликогена в цитоплазме и скопление их на периферии, извержение гликогена, диссоциация альфа-гранул к краю, хорошее контурирование и разбухание гранул, извержение гранул из тела (эоцитоз), наличие на матриксе вакуолей, рост числа тромбоцитов гигантской формы и, соответственно, значительное увеличение их адсорбирующей способности, а также увеличение дегенирирующих клеток. На электронограмме четко

выявлена система открытых каналов и плотная тубулярная сеть и гигантские разрушенные тромбоциты. Форма тромбоцитов часто изменена, односторонне натянута. Образовавшиеся псевдоподии оставляют впечатление участия в фагоцитозе. Различия в структурных изменениях тромбоцитов при болезни Паркинсона проявляются в более малом количестве гигантских и разрушенных тромбоцитов, меньшей инвагинацией плазменной мембраны и малом количестве гранул, более низкой интенсивности извержения альфа-гранул из тел.

Изменения, установленные в результате проводимого исследования, указывают на активность тромбоцитов, что, очевидно, связано с их участием в защитной функции организма по отношению к имеющемуся агенту. Авторы предполагают, что процессы развиваются действием схожего, хотя и разнovidного, патогенного механизма - действием неспецифического антигена.

რეზიუმე

თრომბოციტების სტრუქტურული ცვლილებების შედარებითი ანალიზი ალცჰაიმერის და პარკინსონის დაავადებების დროს

ვ. სიმონიძე, ო. სამუშია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნეირომედიცინის დეპარტამენტი, საქართველო

შესწავლილ იქნა სისხლის ფორმიანი ელემენტების სტრუქტურული ცვლილებები ალცჰაიმერის და პარკინსონის დაავადებების დროს. ორივე დაავადების შემთხვევაში გამოვლინდა მსგავსი ცვლილებები: თრომბოციტების მრავალფორმიანობა, მათ ზედაპირზე ფსევდოპოდიების წარმოქმნა, სხეულის მკვეთრი კონტურირება, ციტოპლაზმაში გლიკოგენის მარცვლების თავისებური გადანაწილება და პერიფერიაზე მათი თავმოყრა, გლიკოგენის ამოფრქვევა, ალფა-გრანულების გადანაცვლა კიდისკენ, გრანულების კარგად კონტურირება და გაჯირჯევა. ხშირია გრანულების ამოფრქვევა სხეულიდან (ეოციტოზი), მატრიქსზე ვაკუოლების არსებობა, გიგანტური ფორმის თრომბოციტების რიცხვის ზრდა და, შესაბამისად, მათი აბსორბირების უნარის მნიშვნელოვანი მომატება, დეგენირებული უჯრედების რაოდენობის ზრდა. ელექტრონოგრაფიულ კარგად ვლინდება ღია არსების სისტემა, მკვეთრი ტუბერალური ბადე დაშლილი გიგანტური თრომბოციტები. თრომბოციტების ფორმა ხშირად შეცვლილია - ცალმხრივ გაწეული; წარმოქმნილი პსევდოპოდიები ქმნის ფაგოციტოზში მონაწილეობის შთაბეჭდილებას. ალცჰაიმერის დაავადებისაგან განსხვავებით პარკინსონის დაავადების დროს ვლინდება დაშლილი

და გიგანტური თრომბოციტების ნაკლები რაოდენობა, პლაზმური მემბრანა ნაკლებად ინვაზირებული, გრანულების შედარებით მცირე რაოდენობა და ალფა-გრანულები ნაკლები ინტენსივობით ამოიფრქვევა სხეულიდან.

კვლევის შედეგად გამოვლენილი ცვლილებები

მიუთითებს თრომბოციტის აქტივობაზე, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს გარკვეული აგენტის მიმართ ორგანიზმის დაცვით ფუნქციების მონაწილეობასთან, ხოლო პროცესები კი, სავარაუდოდ, მსგავსი, თუმცა სხვადასხვაგვარი პათოგენური მექანიზმების არასპეციფიკური ანტიგენის მოქმედებით ვითარდება.

EFFICIENCY OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN ADMINISTRATION IN HEMOGLOBINOPATHY H

Hasanova M., Asadov Ch., Alimirzoyeva Z., Mammadova T., Shirinova A.

Institute of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan

Alpha-thalassemia is widely spread in certain human populations, and embodies conditions resulting from a decrease in synthesis of α -globin chains, that is constituent of all three normal hemoglobin (A, A₂ and F). Etiological factor is the complete or partial deletion of the α -globin genes. The accumulated excess of γ -globin (on neonatal period) and β -globin chains (in subsequent periods of embryonic development) as a result of a deficit of α -chains, leads to the formation of tetramers γ_4 (Hb Bart's) and β_4 (HbH). One of the most common types of α -thalassemia is hemoglobinopathy H, caused a significant inhibition of α -chains synthesis and clinically occurs as thalassemia intermedia.

The basic method of anemia correction in patients with thalassemia is blood transfusion. However this method has crucial deficiencies. There is a probability to transfer of the recipient hemotransmissive infections; the development of immunological complications. Besides blood transfusions contribute to iron overload.

Therefore, currently intensive search was held for methods of treatment alternative to blood transfusion. One of the methods of erythropoiesis stimulation is administration of recombinant erythropoietin (rEPO). Although there have been sufficient number of studies on the effectiveness of rEPO in patients with various types of β -thalassemia [3], in the available literature, we found only 3 cases of use recombinant erythropoietin in hemoglobinopathies H. According to Fortenko et al. [1] the 36-year-old female patient with a diagnosis of HbH and a hemoglobin level of 86 g/l, who was previously transfused 4 units of packed red blood cells, has received epoetin alfa for 6 months. As

a result of this treatment the hemoglobin level increased from 86 g/l to 128 g/l. Another group of researchers has used darbepoetin alfa in 17 years old HbH patient with initial hemoglobin level of 68 g/l and erythropoietin level of 128 IU. Hemoglobin level increased only 9 g/l [4]. Also described the successful use of darbepoetin alfa in pregnant women with HbH disease [2]. Thus, this work is the first study to use rEPO conducted by a group of patients with hemoglobinopathy H.

Research objective is to qualify the efficiency of rEPO administration in complex therapy of hemoglobinopathy H.

Materials and methods. Study involved 14 patients with hemoglobinopathy H (2 males and 12 females) from 19 - 53 years old (mean - 35.5±10.3). All patients were transfused irregularly. The control group was composed of 30 healthy people from 18 to 55 years old (mean - 31.5±10.3).

rEPO (Eprex) administrated hypodermically in a dose of 10,000 units 3 times a week during 6 months.

The hematologic data (RBC, Hb, MCV, MCH, MCHC and other) were obtained by automatic analysis (Sysmex XT2000i). Hemoglobin fractions were estimated on alkaline cellulose acetate electrophoresis. An attempt to estimate HbF before and after therapy was made using the Betke method.

Also, in all patients were investigated: serum erythropoietin (sEPO) level by immunochemiluminescent assay performed by automated Immulite analyzer (DPC, USA),

serum iron level using biochemical analyzer and serum ferritin concentration with immune ferment analyses (IFA) by using commercial kits.

Statistical processing of the received results has spent with use of variation statistics methods (mean, standart deviation and Student t-distribution in Microsoft office Excell 2007).

Results and their discussion. Average hematological data of α -thalassemia patients before treatment are summarized in Table 1.

Table 1. Hematological data of hemoglobinopathies H patients

Indicators	Patients (n=14)	Healthy people (n=30)
Hemoglobin, g/l	62.0±17.2* (26 – 85)	129.5±6.4 (118 – 145)
RBC, x10 ¹² /l	2.93±0.64* (1.47 – 3.66)	4,72±0,40 (4.12 – 5.45)
MCV, fl	80.1±3.9* (75.3 – 83.1)	91.2±12.7 (86.3 – 99.0)
MCH, pg	24.6±0.8* (20,9 – 26,9)	28.4±0.4 (26,3 – 32,1)
MCHC, g/dL	32,8±0,4* (24.7 – 29.1)	33,7±0,4 (32.1 – 34.1)
HbH, %	8.3±1.9 (2.0 – 13.0)	- -
Ferritin, ng/ml	181±18* (32 – 357)	129±70 (14 – 231)
sEPO, mIU/ml	107.5±62.9* (34 – 210)	12.3±6.7 (5.0 – 30.3)

note: * - distinction with control group statistically authentically

As follows from table 1, at hemoglobinopathies H patients statistically authentic reduction of the haemoglobin level, RBC, RBC indexes (MCV, MCH and MCHC), increase of serum ferritin and serum EPO levels in comparison with norm is marked.

Data about change of haemoglobin level at patients treatment by rEPO are shown in Fig. 1.

As it is shown at the specified figure, the average hemoglobin level in patients with hemoglobinopathies H before treatment was 62 g/l. As a result of the treatment rEPO average hemoglobin level increased - 37 g/l and reached 99 g/l.

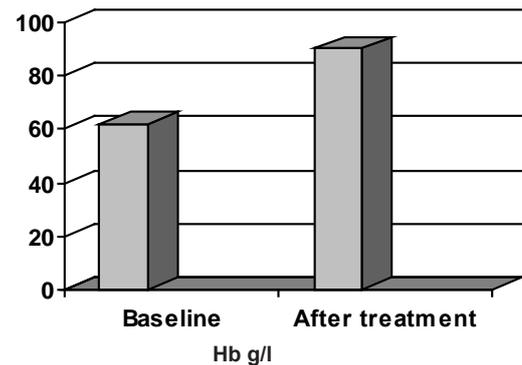


Fig.1. Influence of rEPO on hemoglobin in patients with hemoglobinopathies H

It should be noted that the responses of patients to the rEPO treatment varied in different patients and ranged from 9 to 70g/l.

During monthly clinical and laboratory controls we were able to define three categories of patients according to their response to rEPO. Patients in whom hemoglobin level after six months rEPO therapy has increased more than 20 g/l, have been included in a category of good response. Patients, in whom hemoglobin level after six months therapy has increased 10-20 g/l, have been included in a category of moderate response. Patients, in whom Hb level didn't increase or it's level went down have been included in a category of no response.

The distribution of hemoglobinopathies H patients, depending on the response to rEPO is shown in Fig. 2.

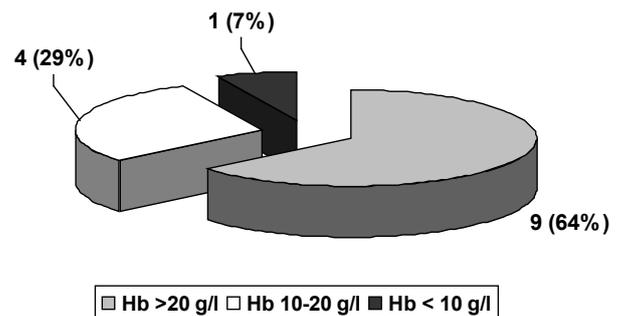


Fig.2. Distribution of hemoglobinopathies H patients, depending on the response to rEPO

As follows from Fig. 2, the majority of patients (64%) had a good response to rEPO. They showed an increase in hemoglobin level more than 20 g/l. In 4 patients (29%) had a mean response, but only in 1 (7%) patient occurred poor response to rEPO therapy.

Fig. 3 shows monthly changes in hemoglobin levels in patients with hemoglobinopathies H throughout the rEPO treatment period.

Table 2. Comparative data of responses to rEPO-therapy

Mean	Reticulo-cytes (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	HbF (%)	HbA ₂ (%)
Pre-therapy	4.1±2.3	79.9±3.7	23.7±2.8	1.2±0.5	2.3±0.6
Post-therapy	2.6±1.4	81.3±4.2	24.1±3.9	1,3 ±0.6	2.5±0.7
p	<0.001	>0.05	>0.05	>0.01	>0.05

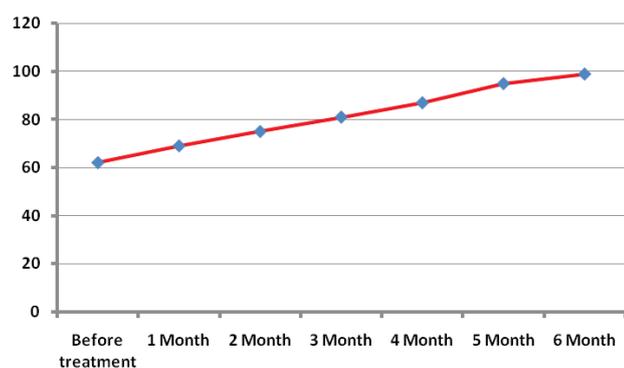


Fig. 3. Monthly changes in hemoglobin levels in patients with hemoglobinopathies H throughout the rEPO treatment period

As follows from the specified figure, the hemoglobin level is raised evenly throughout the entire treatment period.

As follows from Table 2, after treatment of hemoglobinopathies H patients there is a statistically significant change in the number of reticulocytes to the direction of increasing. Changing the parameters of erythrocyte indices and hemoglobin fractions are not statistically significant.

Conclusions

Thus, according to a result of the research it can be concluded that the use of rEPO in complex therapy of hemoglobinopathies H, leads to increased levels of hemoglobin and consequently reducing the need for blood transfusions, and accordingly expected to prevent severe complications of blood transfusion (alloimmunization, hypersplenism, iron overload, contamination transmissible infections). Therefore, we recommend the use of rEPO in therapy of hemoglobinopathy H patients .

REFERENCES

1. Fortenko O.M., Gretchen J., Schaef Johns GJ, Kudva G.C. Erythropoietin for hemoglobin H disease. *Ann Hematol* 2009; 88(2): 179–180.
2. Maccio A., Madeddu C., Chessa P., Mantovani G., Galanello R. Use of erythropoiesis stimulating agents for the treatment of anaemia and related fatigue in a pregnant woman with HbH disease. *Br J Haematol* 2009; 146 (3): 335–337.
3. Musallam K., Taher A., Cappellini M., Sankaran V. Clinical experience with fetal hemoglobin induction

therapy in patients with b-thalassemia. *Blood* 2013; 121 (12): 2199-2212.

4. Singer S.T., Vichinsky E.P., Sweeters N., Rachmilewitz E. Darbepoetin alfa for the treatment of anaemia in alpha- or beta-thalassaemia intermedia syndromes. *Br J Haematol* 2011; 154 (2): 281–284.

SUMMARY

EFFICIENCY OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN ADMINISTRATION IN HEMOGLOBINOPATHY H

Hasanova M., Asadov Ch., Alimirzoyeva Z., Mammadova T., Shirinova A.

Institute of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan

Alpha-thalassemia is widely spread in human population and one of the most common types of α -thalassemia is hemoglobinopathy H which develops with mild microcytic hypochromic anemia, hepatosplenomegaly and jaundice. The basic method of anemia correction is blood transfusion. However this method has crucial deficiencies. As it is known recombinant erythropoietin (rEPO) contributes to erythroid proliferation and could be used for anemia treatment.

The aim of the study was to qualify efficiency of administration rEPO in complex therapy of hemaglobinopathy H. Study involved irregularly transfused 14 patients with hemoglobinopathy H (2 males and 12 females). Control group included 30 healthy persons. Recombinant erythropoietin (Eprex) administrated hypodermically 10,000 units 3 times a week during 6 months. Average hemoglobin level before treatment was 62 g/l. Responses to the rEPO treatment varied from 9 to 70 g/l, 9 (64%) of patients had a good response, showed an increase in hemoglobin level more than 20 g/l. In 4 patients (29%) had a moderate response (10-20 g/l), but only in 1 (7%) patient occurred poor response. Changing the parameters of erithrocyte indices, hemoglobin fractions, serum iron and serum ferritin level are not statistically significant. It can be concluded that the use of rEPO in complex therapy of hemaglobinopathy H, leads to increased levels of hemoglobin and consequently reducing the need for blood transfusions.

Keywords: hemaglobinopathy H, recombinant erythropoietin, alpha-thalassemia, microcytic hypochromic anemia.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ H ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Гасанова М.Б., Асадов Ч.Д., Алимирзоева З.Х., Мамедова Т.А., Ширинова А.Г.

НИИ гематологии и трансфузиологии, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилась оценка эффективности применения рекомбинантного эритропоэтина в комплексной терапии гемоглобинопатии H. В исследование были включены 14 пациентов с гемоглобинопатией H (2 мужчин и 12 женщин), которые получали нерегулярные переливания крови. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Рекомбинантный ЭПО (Eprex) назначался подкожно по 10 000 МЕ, 3 раза в неделю, в течение 6 месяцев. Средний уровень гемоглобина до лечения составлял 62 г/л. Ответы больных на лечение рЭПО колебались в пределах от 9 до 70 г/л. У 9 (64%) больных отмечался хороший ответ на рЭПО – увеличение гемоглобина более чем на 20 г/л. У 4 (29%) больных выявлен средний ответ (10-20 г/л) и только у 1 (7%) больного – плохой ответ на терапию рЭПО. Изменение показателей эритроцитарных индексов, сывороточного железа, сывороточного ферритина и фракций гемоглобина были незначительны и статистически недостоверны.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что применение рЭПО в комплексной терапии больных гемоглобинопатией H повышает уровень гемоглобина и уменьшает необходимость в проведении гемотрансфузий.

რეზიუმე

რეკომბინანტური ერითროპოეტინის ეფექტურობის შეფასება H ჰემოგლობინოპათიით ავადმყოფების მკურნალობაში

მ. გასანოვა, ჩ. ასადოვი, ზ. ალიმირზოევა, ტ. მამედოვა, ა. შირინოვა

ჰემატოლოგიის და ტრანსფუზიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რეკომბინანტური ერითროპოეტინის (რეპო) გამოყენების ეფექტურობის შეფასება H ჰემოგლობინოპათიის კომპლექსურ თერაპიაში. კვლევაში მონაწილეობდა 14 პაციენტი დაავადებული H ჰემოგლობინოპათიით (2 მამაკაცი და 12 ქალი), რომლებსაც უტარდებოდა სისხლის არარეგულარული გადასხმები. საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა 30 ჯანმრთელი პირისგან. რეპო შეყავდათ ავადმყოფებისათვის 10 000 სე დოზით 3-ჯერ კვირაში 6 კვირის განმავლობაში. ჰემოგლობინის დონის საშუალო მაჩვენებელი მკურნალობამდე შეადგენდა 62 გ/ლ, რეპო-თი მკურნალობაზე ავადმყოფების პასუხი მერყეობდა 9-70 გ/ლ ფარგლებში. 9 (64%) ავადმყოფს აღენიშნებოდა კარგი პასუხი რეპო-ზე – ჰემოგლობინის მაჩვენებლის მატება 2 გ/ლ-ით. 4 (29%) ავადმყოფს ჰქონდა საშუალო პასუხი – 10-20 გ/ლ და მხოლოდ 1 (7%) ავადმყოფს აღენიშნა ცუდი პასუხი რეპო-ს მკურნალობაზე. ერითროციტული ინდექსის, შრატისმიერი რკინის, შრატისმიერი ფერიტინის და ჰემოგლობინის ფრაქციების მაჩვენებლების ცვლილებები იყო უმნიშვნელო და სტატისტიკურად არასარწმუნო. ჩატარებული კვლევის შედეგების მიხედვით გამოტანილია დასკვნა, რომ H ჰემოგლობინოპათიით ავადმყოფების კომპლექსურ მკურნალობაში რეპო-ს ჩართვა უზრუნველყოფს ჰემოგლობინის დონის მაჩვენებლის ზრდას და ამცირებს ჰემოტრანსფუზიის გამოყენების აუცილებლობას.

TATTOOS: THE RELATIONSHIP OF DIAGNOSTIC AND SEMANTIC MEANING

¹Romaniuk A., ²Tatsenko N., ¹Smeyanov V., ²Movchan D., ¹Moskalenko R.

¹Sumy State University, Medical Institute; ²Department of Germanic Philology Sumy, Ukraine

It is well known that in most cases medical history and physical examination of the patient play a crucial role in establishing not only clinical, but also post-mortem diagnosis. In dissecting activities of pathologists and forensic doctors careful examination of the body of the deceased and the study of skin and mucous membranes can add important data for establishing the correct diagnosis [1]. In many cases, tattoos on the patients' bodies can give information about actual occupation, profession, place of residence, possible relocations, and some hidden facts of biography.

Tattoos are used to transmit nonverbal social attitudes and values of the individual. Semiotics of tattoos includes information about patients' symbolic meanings, which reflect their lifestyle, quality and standard of life. This explains the relevance of the article, the **purpose** of which is to determine the diagnostic value of tattoos on the patients' bodies as a semiotic (symbolic) aspect of medical communication.

Materil and methods. The study is based on a selection of results of autopsies conducted at a branch of Sumy Region Anatomical Pathology Office (SRAPO), maintaining Regional Clinical Hospital, during 2007-2012. In the analyzed period on the basis of the branch 546 autopsies were made and investigated, of which 44 patients' sectional cases with tattoos and 502 cases of patients without tattoos (control group) were selected. Statistical analysis was performed using the computer program Microsoft Office Excel-2003.

Results and discussion. Semiotic analysis of tattoos on the body makes it possible to identify diseases and to establish the correct diagnosis, since the presence of certain types of tattoos can be correlated with such diseases as viral hepatitis, cirrhosis, tuberculosis, etc. Quite often tattoos are used for identification and authentication of corpses during forensic investigations [2]. Thus, it can be argued that a tattoo is an important component of non-verbal semiotics of medical discourse, a sign that offers the possibility of semantic analysis of symbolic bodily encodings [3].

According to structural and linguistic theory of Charles Peirce [4], the signs are classified into three types: image sign (*icon*), feature sign (*index*), and conventional sign (*symbol*). This classification is based on the correlation with the referent – an object or a phenomenon that is encoded by these signs, and is used by us to distinguish the types of tattoos on the body. We differentiate *image tattoos*, *feature*

tattoos and *conventional tattoos* or *symbolic tattoos*. For establishing the correct diagnosis informative and significant are *feature tattoos* and *symbolic tattoos*.

Feature tattoo is used to denote the encoded object and may provide a part of the whole object, or a cause or a consequence (e. g. smoke is a sign of fire; a gull is a sign of the sea). *Feature tattoos* are used to assist physicians in dealing with diabetes (Fig. 1). Interesting is the fact that earlier doctors actively protested against any tattoos, and now they use them to diagnose and even to cure.



Fig. 1. Feature tattoo on the forearm of a patient with diabetes

The name of *conventional tattoos* or *symbolic tattoos* is indicative of their conventionality, it means that certain denotations, accepted in a given society, represent certain abstract concepts: the cross is a symbol of Christianity, the six-pointed star is a sign of Judaism etc. Despite the fact that the connection of *conventional tattoos* with the referents has no objective basis, since neither similarity of tattoos and referents (as in *image tattoos*) nor their correlation on the principle of contiguity or causality (as in *feature tattoos*) are mandatory, yet the “agreement” principle between people about their meaning is important.

The characters of *symbolic tattoos* and their location can be quite convincing evidences in favor of long-term addiction to drugs, identifying the tattoo carrier with certain anti-social group, informing about the choice of priority drugs,

place and method of injection. Graphics of a skull pierced by a dagger or a syringe, and a skull with a snake that crawls out of it, the inscription L. S. D. (like the society of drug addicts) (Fig. 2. A), etc. are included into the category of general symbols of drug use. A spider sitting on a web shows the depth of passion for the drug (“bogged down”, “entangled”). Sometimes a tattoo reflects the desired mode of administration of narcotic drugs: an image of a circle with an arrow (“a pit”, “a well” – slang) in the upper part of the forearm, a point along the vein (“tracks”), a marker (by way of circles, stars) in the anatomical snuff on the back of the hand for the dosage of drugs (Fig. 2. B).



A



B

Fig. 2. Drug-related symbolic tattoos (photos from the collection of Moskalkenko R.A.)

Symbolic tattoo images of criminal world are very diverse. Ring tattoos are a kind of “business card” in the given environment. Applied on phalanges of fingers, they provide valuable information about their carrier to knowledgeable people: “Was in prison”, “Close to the prison elite”, “Previous convictions for robbery” (Fig. 3).

Common enough phrases are assurances of love, incantations, threats, complaints against fate, aphorisms, representing the credo of a particular individual. For example: “For my mother’s tears”, “So few roads are covered, so many mistakes are made” (on the legs), “I shall not forget my dear mother” (Fig. 4).



Fig. 3. Criminal symbolic tattoos (photos from the collection of Moskalkenko R.A.)





Fig. 4. Criminal tattoo-phrases (photos from the collection of Moskalenko R.A.)

In a much lesser extent in the studied selection we met *symbolic tattoos* associated with professional activity (Fig. 5). For example, an anchor with a lifebuoy is a sailor's professional tattoo. It is applied on different parts of the body, usually visible: arms, the chest.



Fig. 5. A professional symbolic tattoo (a photo from the collection of Moskalenko R.A.)

During the autopsy of the dead patients with tattoos it was found out that *symbolic tattoos* – criminal ones and tattoos of some subcultures (associated with drug addiction) – represent the diagnostic value. Criminal tattoos have the greatest value because of their structuring, clear connection with certain diseases (tuberculosis, liver cirrhosis, mental and behavioral disorders due to alcohol usage). A group of people with tattoos related to drug addiction is characterized by viral hepatitis, osteomyelitis, and cellulitis [2].

In the selection of tattooed patients *mixed cirrhosis* is the most common. The diagnosis “mixed liver cirrhosis” (K 74.6 ICD – X revision) is established to the majority of patients with cirrhosis of alcoholic origin, because the diagnosis “alcoholic cirrhosis” is made only with narcologist's record in the case history or in case of a patient being registered in drug dependency clinic. In the presence of drug (alcohol) abuse history, confirmed by doctors' records, a diagnosis of “mental and behavioral disorders due to the use of alcohol” is often established. In addition, it must be said that the relatives of deceased patients almost never confirm alcoholic history officially.

The group of patients with *viral hepatitis* was selected not on the main pathological diagnosis, but on the laboratory confirmation, that is the presence of viral hepatitis and tattoos were enough for selection. Viral hepatitis C prevailed in the group (5 cases of 8).

In our selection the group of patients with tuberculosis consisted of people who had the experience of being in prison. In most cases tubercular process was inactive. The disease was established by morphological changes in the lungs and by histological verification. Relatives of the dead, if they were, more often concealed facts of the patients' biography associated with criminal past.

A group of patients with *osteomyelitis* (and phlegmons) was selected by us due to recently spread phenomenon of home production of meth drug. For the manufacture of the drug people used phosphorus of technical origin (of the matches heads), which accumulated in the bones and caused their necrotic changes leading to osteomyelitis (mostly of the lower jaw) and phlegmons of the surrounding soft tissues.

The case of AIDS and tattooing combination is revealed in a woman (the only one in the research) working in a beauty salon.

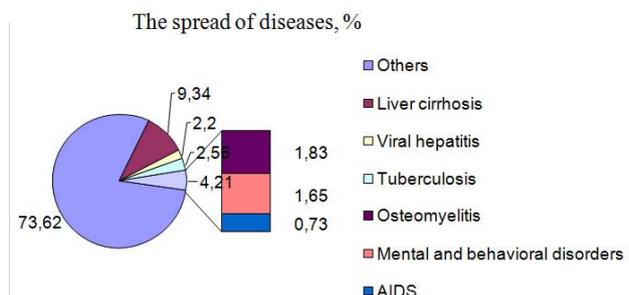


Fig. 6. The spread of diseases among dead patients without tattoos

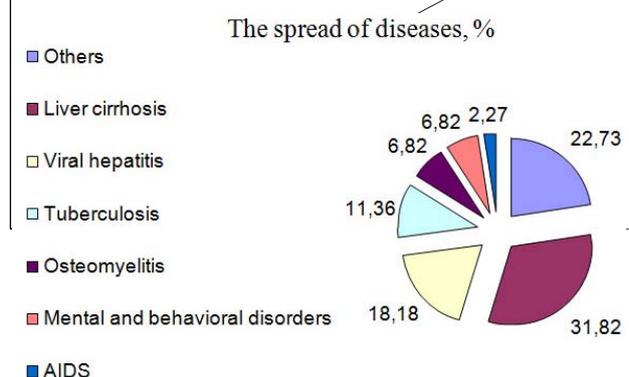


Fig. 7. The spread of diseases among dead patients with tattoos

Conclusions. Tattooing is a complete sign system that seeks to maintain and transmit information about social status and

values of the individual. Conventional tattoos are the most informative component of medical discourse symbolics because of their diagnostic significance. During the investigation it was found out that such diseases as mixed cirrhosis, viral hepatitis, tuberculosis, mental and behavioral disorders due to use of alcohol, osteomyelitis, and AIDS were more common in tattooed patients, although the reliability of the difference was valid only for liver cirrhosis and viral hepatitis. The proportion of these diseases in the tattooed deceased people was 77.27%, while among those without tattoos aforementioned diseases accounted for 26.38%. Thus, body tattooing can add important data necessary for establishing correct diagnosis, improving alertness of pathologists and forensic doctors during autopsy of patients with viral hepatitis, AIDS, and tuberculosis.

REFERENCES

1. Калитиевский П.Ф. Макроскопическая диагностика патологических процессов. М.: Медицина; 1987: 452.
2. Гальперина Г.А. Язык татуировок: как читать рисунки на теле. Изд-во Центрполиграф: 2007; 190.
3. Махлина С. Т. Семиотика культуры и искусства. Словарь-справочник. Спб.: 2003; 100–102.
4. Пирс Ч. Логические основания теории знаков. Начала прагматизма. Ч.2. СПб.: Алетейя; 2000: 373.

SUMMARY

TATTOOS: THE RELATIONSHIP OF DIAGNOSTIC AND SEMANTIC MEANING

¹Romaniuk A., ²Tatsenko N., ¹Smeyanov V.,
²Movchan D., ¹Moskalenko R.

¹Sumy State University, Medical Institute; ²Department of Germanic Philology, Sumy, Ukraine

This article investigates a tattoo as a component of non-verbal semiotics of medical discourse in pathological anatomy. The purpose is to estimate the diagnostic value of tattoos on the body of patients as semiotic and symbolic aspect of medical communication. Tattoos are classified into three types: image tattoos, feature tattoos, and conventional tattoos (symbolic tattoos). Conventional tattoos are the most informative component of medical discourse symbolics because of their diagnostic value. During the investigation it has been found out that criminal tattoos have the greatest value because of their structuring, clear connection with certain diseases (tuberculosis, liver cirrhosis), and also valuable are tattoos related to drug and alcohol addiction, which are characteristic for patients with viral hepatitis, osteomyelitis.

Keywords: tattoo, non-verbal semiotics, medical discourse, diagnostic value.

РЕЗЮМЕ

ТАТУИРОВКИ: СВЯЗЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО И СЕМИОТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЙ

¹Романюк А.Н., ²Таценко Н.В., ¹Смеянов В.А., ²Мовчан Д.В., ¹Москаленко Р.А.

¹Сумский государственный университет, Медицинский институт; ²кафедра германской филологии, Сумы, Украина

В статье исследуются татуировки как компонент медицинского патологоанатомического дискурса. Целью исследования явилась оценка диагностического значения татуировок на телах пациентов как знаково-символического аспекта медицинской коммуникации. Татуировки классифицируются по трём типам: татуировки-изображения, татуировки-признаки и условные татуировки (татуировки-символы). Татуировки-символы являются наиболее информативным компонентом символики медицинского дискурса благодаря их диагностической значимости. В ходе проведения исследования установлено, что наибольшую ценность представляют собой криминальные татуировки ввиду своей структурированности, четкой связи с некоторыми заболеваниями (туберкулез, цирроз печени), а также татуировки, связанные с употреблением наркотических и алкогольных веществ, для владельцев которых характерны вирусные гепатиты и остеомиелиты.

რეზიუმე

ტატუირება: დიაგნოსტიკური და სემიოტიკური მნიშვნელობის ურთიერთკავშირი

¹ა. რომანიუკ, ²ბ. ტაცენკო, ¹ვ. სმეიანოვი,
²დ. მოვჩანი, ¹რ. მოსკალენკო

¹სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი; ²გერმანული ფილოლოგიის კათედრა, სუმი, უკრაინა

სტატიაში გამოიძიება ტატუირება, როგორც სამედიცინო პათოლოგო-ანატომიური დისკურსის სემიოტიკის არავერბალური კომპონენტი. კვლევის მიზანია პაციენტების სხეულებზე ტატუირების მნიშვნელობის, როგორც სამედიცინო კომუნიკაციის ნიშნულ-სიმბოლური ასპექტის დიაგნოსტიკური შეფასება. ტატუირება კლასიფიცირდება სამი ტიპით: ტატუირება-გამოსახულება, ტატუირება ნიშნები და პირობითი ტატუირება (ტატუირება სიმბოლოები). პირობითი ტატუირება არის სამედიცინო დისკურსის სიმბოლიკის ყველაზე მეტი ინფორმაციის მატარებელი კომპონენტი დიაგნოსტიკური ფასეულობის და პაციენტის ფსიქოლოგიური ტიპის

დადგენის თვალსაზრისით. გამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ყველაზე დიდ ფასეულობას წარმოადგენს კრიმინალური ტაბუირება თავისი სტრუქტურირებული ფორმით და მკაფიო კავშირით ზოგიერთ დაავადებასთან (ტუბერკუ-

ლოზი, ღვიძლის ცეროზი), აგრეთვე ტაბუირება, რომელიც უკავშირდება ნარკოტიკული და ალკოჰოლური ნივთიერების მოხმარებას; მათი მფლობელთათვის დამახასიათებელია ვირუსული ჰეპატიტი და ოსტეომიელიტი.

АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Кучукашвили З.Т., Чипашвили М.Д., Лекиашвили Л.Я., Микадзе М.Д.

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

Известно, что любые изменения окружающей среды вызывают в организме стресс-реакцию, что выражается изменением клеточного метаболизма, активности генетического аппарата [22]. При кратковременном действии стресс-факторов происходит усиление функционирования клеток и мобилизация организма в целом. Однако, при продлении воздействия стресс-факторов, организм отвечает необратимыми процессами, которые ведут к гибели клетки. К таким процессам относятся свободно-радикальное окисление, изменение количества внутриклеточного Ca^{2+} , угнетение энергетического метаболизма, снижение синтеза белков [4,8-10]. Одним из основных изменений метаболизма клетки является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). В нормальных условиях количество продуктов ПОЛ в тканях содержится на определенном уровне. Они необходимы для нормального функционирования организма, способствуют уничтожению разрушенных компонентов дыхательной цепи в митохондриях, активируют процессы пролиферации и дифференциации клеток, регулируют транспорт ионов, участвуют в регуляции проницаемости клеточных мембран [2,3,5].

Постоянный уровень продуктов ПОЛ поддерживается с помощью антиоксидантной системы клетки. В нормальных условиях молекулярный кислород является компонентом реакции образования молекул воды. Катализатором реакции является цитохромоксидаза. В процессе функционирования клетки O_2 может образовать супероксид-анионный радикал (O_2^*), который

индуцирует в мембранах разных клеток ПОЛ [16]. Одним из активированных форм O_2 является оксид азота - NO. NO способен проходить через клеточные мембраны и, взаимодействуя с супероксид-радикалом, превращается в пероксиднитрит - ($ONOO^-$), который обладает высокой реакционной способностью, разрушает клеточные структуры и вызывает гибель клеток. Пероксиднитрит способствует высвобождению гидроксид-радикала, окисляет сульфгидрильные группы белков и участвует в нитрировании белков, что сопровождается изменением их свойств. Процесс разрушения клеток продолжается до включения клеточной антиоксидантной системы, целью которой является предохранение клеток от воздействия свободных радикалов [16,17]. ПОЛ вызывает нарушение упаковки мембранных слоев и целостности клеточной мембраны, что выражается в развитии различных патологических процессов, в частности, воспаления, нейродегенеративных и сердечных заболеваний. Антиоксидантная система организма представлена эндогенными соединениями и ферментами. Основными антиоксидантными ферментами являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза [18]. Их функция состоит в нейтрализации супероксид-радикала и перекиси водорода. Активность этих ферментов в клетке меняется в зависимости от физиологического состояния, особенно в случае стресса [19].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение изменений активности антиоксидантных ферментов в клетках головного мозга, сердечной

мышцы и лимфоцитах в условиях эмоционального стресса, вызванного изоляцией животных и нарушением циркадного ритма.

Материал и методы. Исследования проводились на половозрелых белых крысах, которые подвергались социальной изоляции (в индивидуальных клетках) в условиях темноты (соотношение темнота/свет 23,5/0,5 час) в течение 30 дней. Контрольная группа находилась в естественных условиях (темнота/свет 10,00/14,00 час). После декапитации животных митохондриальные и цитозольные фракции получали модифицированным методом дифференциального центрифугирования [14].

Об интенсивности синтеза NO судили по количеству продукта реакции (NaNO_2). Уровень содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов определяли колориметрическим методом, при длине волны $\lambda=532\text{nm}$ [20].

Определение активности глутатионредуктазы эритроцитов проводили на основе метода Tilbotten и Sauberlich [21], глутатионпероксидазы в исследуемых фракциях - на основе метода Аджиева [1].

Для статистического анализа данные обрабатывали по методу Стьюдента и компьютерной программой ANOVA.

Результаты и их обсуждение. В первой серии опытов изучено количественное изменение содержания NO в гомогенате цельного головного мозга, сердечной мышце и лимфоцитах белых крыс, при изоляции животных и нарушении циркадного ритма. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что вследствие 30-дневного стресса количество NO увеличивается как в тканях головного мозга, так и в сердечной мышце и лимфо-

цитах, что указывает на увеличение интенсивности процесса ПОЛ в исследуемых тканях. Учитывая данные литературы о количественном изменении содержания NO в условиях стресса и о его значении в перекисном окислении липидов [12,15,16], исследовали изменение количественного содержания общих липидов в разных тканях белых крыс на фоне продолжительного стресса. Согласно данным таблицы 1, показатели динамики изменения количественного содержания общих липидов под действием стресса неоднозначны, в частности, в клетках головного мозга и сердца изменений практически не наблюдается, тогда как в лимфоцитах отмечается увеличение данного показателя.

Полученные данные позволяют предположить, что эмоциональный стресс, вызванный изоляцией и нарушением биоритма, влечет изменения метаболизма липидов, что, по всей вероятности, обусловлено ответной реакцией организма на стресс. Известно, что метаболизм липидов тесно связан с их перекисным окислением [7,18,19]. Исходя из этого, в следующей серии опытов изучена интенсивность ПОЛ - одного из показателей реакции организма на стресс. В нормальных условиях ПОЛ в клетке поддерживается на постоянном уровне с помощью антиоксидантной системы [12,18]. Продукты ПОЛ могут являться как индукторами, так и первичными медиаторами особого состояния клетки при стрессе. В таблице 1 представлены показатели количества малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов, которые являются наиболее значимыми конечными продуктами ПОЛ и показателем интенсивности этого процесса. Изоляция животных и параллельное нарушение циркадного ритма влияет на количественное содержание этих продуктов. В частности, при продолжительном стрессе во всех исследуемых тканях крыс наблюдалось достоверное увеличение содержания как МДА, так и диеновых конъюгатов, что, в свою очередь, свидетельствует об увеличении вероятности изменения метаболизма клетки.

Таблица 1. Содержание NO_2 , общих липидов, ТБК-активных продуктов и диеновых конъюгатов в тканях головного мозга, сердечной мышцы и лимфоцитах белых крыс в условиях стресса

Исследуемые показатели	Головной мозг		Сердечная мышца		Лимфоциты	
	Контроль	Стресс	Контроль	Стресс	Контроль	Стресс
NO (мкмоль/мл гомогената)	0,22±0,04	0,59±0,03	0,20±0,05	0,44±0,01	0,38±0,06	0,73±0,05
ТБК-продукты (мкмольМДА/мг белок)	2,30±0,02	10,20±2,01**	0,65±0,10	3,32±0,33**	2,81±0,25	6,66±1,45*
Диеновые конъюгаты (мкмоль/мг белок)	2,21±0,38	0,60±0,01**	1,15±0,05	4,00±0,84**	1,12±0,1	5,30±0,57*
Общие липиды, (мг/мл гомогената)	6,35±0,9	6,28±0,15	5,93±0,41	6,00±0,21	5,45±,16	8,33±0,93*

МДА - малоновый диальдегид; ТБК - тиобарбитуровая кислота
* - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,001$

Таблица 2. Активность ферментов антиоксидантной системы в лимфоцитах и субклеточных фракциях тканей головного мозга и сердечной мышцы крыс в условиях стресса, вызванного изоляцией и нарушением циркадного ритма

Ткани	Ферменты	Контроль	Стресс
Головной мозг	Митохондриальная СОД (мккат. ед./мг белок)	15,79±1,03	10,42±2,08**
	Цитозольная СОД (мккат. ед./мг белок)	6,44±1,14	2,72±0,79**
	Глутатионредуктаза (мккат. ед./мг белок)	9,72±1,03	8,92±2,00
	Глутатионпероксидаза (мккат. ед./мг белок)	13,26±2,13	15,82±2,63
	Цитозольная каталаза (мкмоль/мин / мг белок)	3,10±0,05	1,054±0,01*
	Митохондриальная каталаза (мкмоль/мин /мг белок)	1,56±0,71	0,72±0,04
Сердечная мышца	Митохондриальная СОД (мккат. ед./мг белок)	16,79±1,09	8,42±3,43**
	Цитозольная СОД (мккат. ед./мг белок)	5,41±0,59	2,72±0,26**
	Глутатионредуктаза (мккат. ед./мг белок)	8,36±1,54	7,97±2,97
	Глутатионпероксидаза (мккат. ед./мг белок)	20,97±0,99	20,78±1,36
	Цитозольная каталаза (мккат. ед./мг белок)	9,9±3,0	4,8±0,8**
	Митохондриальная каталаза (мккат. ед./мг белок)	5,28±1,38	5,09±0,99
Лимфоциты	СОД (мккат. ед./мг белок)	16,25±0,56	9,08±0,21*
	Каталаза (мкмоль/мин /мг белок)	21,8±1,9	14,67±0,15*
	Глутатионредуктаза (мккат. ед./мг белок)	4,3±0,3	5,4±0,3
	Глутатионпероксидаза (мккат. ед./мг белок)	24,7±2,4	24,3±2,9

* - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,001$

Известно, что МДА, взаимодействуя с протеинами и нуклеиновыми кислотами, вызывает образование межмолекулярных связей. Таким образом, происходят структурные изменения различных протеинов, в том числе и ферментов антиоксидантной защиты, что вызывает изменение их активности. В нормальных условиях антиоксидантная система эффективно реагирует на изменения оксидантного статуса клетки. Ключевыми ферментами системы являются СОД, каталаза, глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза. Исходя из этого, в следующих опытах изучено изменение активности ферментов головного мозга, сердечной мышцы и лимфоцитов крыс на фоне стресса. Полученные данные представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что при стрессе наблюдается значительное снижение активности СОД в мозге, миокарде и лимфоцитах. В частности, после 30-дневной изоляции и нарушения природного циркадного ритма в митохондриальной фракции миокарда, по сравнению с контрольными показателями, активность фермента уменьшается почти на 50%. Снижается также активность цитозольной изоформы СОД и в лимфоцитах. Аналогичная картина наблюдается при определении активности каталазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы.

Из полученных данных следует, что продолжительный стресс вызывает ослабление активности антиокси-

дантной системы головного мозга, сердечной мышцы и лимфоцитов. Эти изменения, в первую очередь, затрагивают митохондриальные ферменты. Учитывая полученные результаты, в следующих опытах в условиях стресса изучена активность таких митохондриальных ферментов, как сукцинатдегидрогеназа, креатинкиназа и аконитаза.

Известно, что вышеуказанные ферменты играют значимую роль в функционировании дыхательной цепи и ресинтезе аденозинтрифосфата (АТФ). Из таблицы 3 следует, что на 30 день стресса как в сердечной мышце, так и в головном мозге и лимфоцитах активность ферментов по сравнению с контрольными показателями значительно снижается. Так, в сердечной мышце активность сукцинатдегидрогеназы уменьшается приблизительно на 46,5%, что позволяет предположить ингибирование протекающего в митохондриях окислительного фосфорилирования, уменьшение активности генерации АТФ и усиление оксидативного стресса. На снижение интенсивности окислительного фосфорилирования указывает также снижение активности креатинкиназы. Известно, что креатинкиназа активно включена в процесс, поддерживающий количество АТФ в клетках с помощью системы креатин/креатинфосфокиназа/креатинфосфат. Эффективное функционирование системы регулируется митохондриальной и цитозольной изоформами фермента [9,16,22]. Аналогичные результаты получены при исследовании аконитазы.

Таблица 3. Активность ферментов энергетического обмена митохондрии лимфоцитов, головного мозга и сердечной мышцы крыс в условиях стресса

Ткани	Ферменты	Контроль	Стресс
Головной мозг	Сукцинатдегидрогеназа (мккат. ед./мг белок)	1,32±0,07	0,75±0,02*
	Аконитаза (мккат. ед./мг белок)	1,14±0,30	0,81±0,11*
	Креатинкиназа (P _{неор.} мкмоль/мин на мг протеина)	22,51±1,08	17,28±1,25**
Сердечная мышца	Сукцинатдегидрогеназа (мккат. ед./мг белок)	3,86±0,73	2,51±0,06**
	Аконитаза (мккат. ед./мг белок)	6,18±0,30	4,81±0,25*
	Креатинкиназа (P _{неор.} мкмоль/мин/мг протеина)	19,38±2,27	14,29±1,93**
Лимфоциты	Сукцинатдегидрогеназа (мккат. ед./мг белок)	6,11±0,19	5,04±0,47*
	Аконитаза (мккат. ед./мг белок)	4,38±0,71	4,01±0,26
	Креатинкиназа (P _{неор.} мкмоль/мин/мг протеина)	36,11±2,08	29,44±3,58**

* - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,001$

Таким образом, показано, что изоляция животных и нарушение циркадного ритма являются факторами, которые существенно снижают энергетический метаболизм в тканях головного мозга, сердечной мышцы и лимфоцитах, а также обуславливают оксидативный стресс, который, со своей стороны, может стать причиной образования токсичных радикалов. Оксидативный стресс лежит в основе молекулярного механизма повреждения кровеносных сосудов и миокарда, что является предпосылкой развития таких болезней, как атеросклероз, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, кардиомиопатия, разные нейродегенеративные заболевания, снижение активности иммунной системы организма [6, 13, 18]. При социальной изоляции животных и нарушении циркадного ритма, показателем оксидативного стресса является снижение активности антиоксидантных энзимов как в лимфоцитах, так и в клетках миокарда и головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

- Аджиев Д.Д. Исследование продуктов перекисного окисления липидов, неферментативной и ферментативной антиоксидантной системы в возрастной динамике самцов кроликов. Вестник ВОГиС 2010; 14:674-684.
- Бурджаназе Г.М., Дачанидзе Н.Т., Карапетян М.С., Менабде К.О., Кошоридзе Н.И. Особенности энергетического обмена головного мозга крыс в условиях хронического стресса. Georgian Medical News 2009; 2(167): 84-88.
- Бурджаназе Г., Менабде К., Гавашелидзе М., Кучукашвили З., Кошоридзе Н. Функциональное состояние митохондриальной коры головного мозга белых крыс в условиях длительного эмоционального стресса. Журнал стресс-физиологии и биохимии 2011; 7(4): 89-96.
- Васильева Е.М., Баканов М.И., Поддубная А.Е., Шор Т.А. Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей. Клиническая лабораторная диагностика. 2005; 2:8-12.
- Горбенко М.В., Попов С.С., Шульгин К.К., Попова Т.Н., Душечкина О.Ю. Особенности функциони-

- рования глутатионовой антиоксидантной системы крови больных с синдромом тиреотоксикоза при комбинированной терапии с мелаксеном. Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация 2013; 2:83-87.
- Карапетян М.С., Самхараде Т.Н., Дачанидзе Н.Т., Менабде К.О., Кошоридзе Н.И. Особенности энергетического обмена в кардиомиоцитах белых крыс в условиях хронического стресса. Georgian Medical News 2009; 4(169):71-75.
- Кошоридзе Н.И., Менабде К.О., Кучукашвили З.Т., Чачуа М.В., Чипашвили М.Д. Количественные изменения продуктов перекисного окисления липидов в условиях стресса. Журнал стресс-физиологии и биохимии 2010; 6(2): 4-9.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминный А.И., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты и атеросклероз: критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований. Патогенез 2004; 1:71-86.
- Салей А.П., Рецкий М.И. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения. Вестник ВГУ серия химия, биология, фармация 2003; 1: 75-80.
- Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития. Современные наукоемкие технологии 2006; 6: 28-34.
- Cernak I., Savic V., Kotur J., Prokic V., Kuljic B., Grbovic D., Veljovic M. Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. Dev. of Research on Magnesium 2000; 13: 29-36.
- Chipashvili M., Menabde K., Chachua M., Kuchukashvili Z., Koshoridze N. Peculiarities of energy metabolism of cardiac hystiocytes in white rats under chronic stress conditions. Bull. Georg. National Acad. Sci. 2010; 4(1):142-145.
- Dachanidze N., Burjanadze G., Kuchukashvili Z., Menabde K., Koshoridze N. Lipid peroxidation and antioxidant system activity changes of rat blood and cardiac muscle cells under chronic stress. International Journal of Biochemistry and Biophysics 2013; 1(1): 16-21.
- De Robertis E. Structural components of the synaptic region. Handbook of Neurochem 1967; 2:365-372.

15. Fabisiak, J.P., Tyurin, V.A., Tyurina, Y.Y., Sedlov A., Lazo, J.S., Kagan, V.E. Nitric oxide dissociates lipid oxidation from apoptosis and phosphatidylserine externalization during oxidativestress. *Biochemistry* 2000; 39:127-38.
16. Kuchukashvili Z., Burjanadze G., Menabde K., Chachua M., Dachanidze N., Mikadze M., Koshoridze N. Long-lasting stress, quantitative changes in nitric oxide concentration and functional state of brain mitochondria. *Acta Neurobiol Exp* 2012;72:40-50.
17. Kuchukashvili Z., Menabde K., Chachua M., Burjanadze G., Chipashvili M., Koshoridze N. Functional state of rat cardiomyocytes and blood antioxidant system under psycho-emotional stress. *Acta Biochim Biophys Sin* 2011; 43:480-486.
18. Menabde K., Kuchukashvili Z., Chachua M., Chipashvili M., Koshoridze N. Brain oxidation stress caused by isolation and violation of diurnal cycle. *Bull Georg National Acad Sci.* 2011; 5:87-91.
19. O'Donnel V.B., Freeman B.A. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease. *Circulation Research* 2001; 88:12-21.
20. Pahan K., Liu X., McKinney M.J., Wood C., Sheikh F.G., Raymond J.R. Induction of nitric oxide synthase and activation of nuclear factor- κ B in primary astrocytes. *J.Neurochem* 2000; 74:2288-2295.
21. Tilbotsen J.A., Sauberlich H.S. Effect of riboflavin depletion and repletion on the erythrocyte glutathione reductase in the rat. *J. Nutr* 1971; 101:1459-1467.
22. Zhuravliova E., Barbakadze T., Zaalishvili E., Chipashvili M., Koshoridze N., Mikeladze D. Social isolation in rats inhibits oxidative metabolism, decreases the content of mitochondrial K-Ras and activates mitochondrial hexokinase. *Behav. Brain Res.* 2009; 205: 377-383.

SUMMARY

ACTIVITY OF WHITE RAT ANTIOXIDANT SYSTEM UNDER CHRONIC STRESS

Kuchukashvili Z., Chipashvili M., Lekiasvili L., Mikadze M.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences Tbilisi, Georgia

The aim of the research was to study the influence of long-term stress conditions on the rate of lipids' peroxidation (LPO), activity of antioxidant system and energy metabolism in brain, cardiac muscle and lymphocytes under 30-days isolation and diurnal cycle violation. Obtained results prove about the increasing of intensity of LPO in studied tissues under long-term stress conditions. According to the data, in lymphocytes, brain and cardiac muscle it was observed quantitative rising in nitric oxide (NO) concentrations. In junction with this it was changed the intensity of LPO, proved by the increase in quantities of products of this process. In contrast with this it was

shown decrease in activity of enzymes of antioxidant system: Superoxiddismutase, Catalase, Glutathionreductase and Glutathionperoxidase, also we've studied activities of mitochondrial enzymes, such as, Succinatdehydrogenase, Creatine Kinase and Aconitase. It was shown that isolation and diurnal cycle disorders represent factors that induce remarkable down regulation of energy metabolism and increasing of oxidative stress pathways. Supposedly influence of stress factors could induce nonreversible processes that could stimulate various neurological, cardio-vascular and immune system pathologies.

Keywords: Circadian rhythm, antioxidant system, oxidative stress, lipid' s peroxidation.

РЕЗЮМЕ

АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Кучукашвили З.Т., Чипашвили М.Д., Лекиашвили Л.Я., Микадзе М.Д.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет точных и естественных наук, Грузия

Целью исследования явилось изучение влияния продолжительного стресса на интенсивность пероксидного окисления липидов (ПОЛ), активность антиоксидантной системы и энергетического метаболизма в клетках головного мозга, сердечной мышцы и лимфоцитах крыс при 30-дневной изоляции и нарушении циркадного ритма. Результаты исследования свидетельствуют об интенсификации ПОЛ в исследуемых тканях крыс после продолжительного стресса. Согласно полученным данным, в лимфоцитах, клетках головного мозга и сердечной мышцы животных наблюдаются количественные изменения содержания окиси азота. На фоне этих изменений меняется также интенсивность процесса ПОЛ, о чем свидетельствуют количественные изменения его продуктов. Параллельно выявлено понижение активности антиоксидантных ферментов, в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы и глутатиопероксидазы, активности митохондриальных ферментов сердечной мышцы, головного мозга и лимфоцитов, таких как, сукцинатдегидрогеназа, креатинкиназа и аконитаза. Показано, что изоляция животных и нарушение циркадного ритма являются факторами, которые вызывают существенное снижение энергетического метаболизма и увеличение оксидативного стресса как в клетках, так и организме животных в целом. Предполагается, что воздействие стрессогенных факторов может вызвать необратимые процессы, приводящие к возникновению патологий сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем организма.

რეზიუმე

თეთრი ვირთაგვების ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა ქრონიკული სტრესის პირობებში

ზ. ქუჩუკაშვილი, მ. ჭიპაშვილი, ლ. ლეკიაშვილი, მ. მიქაძე

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია ხანგრძლივი, 30-დღიანი იზოლირებისა და ცირკადული რიტმის დარღვევით გამოწვეული სტრესის გავლენა ვირთაგვის თავის ტვინის და გულის კუნთის უჯრედებსა და ლიმფოციტებში მიმდინარე ზეჟანგური ჟანგვის პროცესის ინტენსივობასა და ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმზე. მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ხანგრძლივი, ქრონიკული სტრესის შედეგად უჯრედებში აღინიშნება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაცია, რომელიც მიმდინარეობს აზოტის ოქსიდის რაოდენობრივი

ცვლილებების პარალელურად. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის გაზრდაზე მეტყველებს ამ პროცესის პროდუქტების რაოდენობრივი ზრდაც. პარალელურად, შეინიშნება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების, კერძოდ, სუპეროქსიდდისმუტაზას, კატალაზას, გლუტათიონპეროქსიდაზას და გლუტათიონრედუქტაზას, ასევე მიტოქონდრიულ, ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების (სუქცინატდეჰიდროგენაზა, კრეატინკინაზა და აკონიტაზა) აქტივობის დაქვეითება. ნაჩვენებია, რომ ცხოველების ხანგრძლივი იზოლაცია და ბუნებრივი დღე-ღამური რიტმის დარღვევა წარმოადგენს ფაქტორებს, რომლებიც მნიშვნელოვნად აქვეითებს, როგორც უჯრედის, ასევე მთლიანი ორგანიზმის ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმს და ზრდის ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობას. მიღებული მონაცემებიდან გამომდინარე, სავარაუდოა, რომ აღნიშნულმა სტრესორულმა ფაქტორებმა შესაძლებელია გამოიწვიოს შეუქცევადი პროცესები, რაც საბოლოოდ აისახება გულ-სისხლძარღვთა და ნერვული, ასევე ორგანიზმის იმუნური სისტემის პათოლოგიების ჩამოყალიბებაზე.

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Дзnelashvili H.O., Kasradze D.G., Tavartkiladze A.G., Mariamidze A.G.

Медицинский университет им. Д. Твилдиани, департамент морфологии и патологии человека, Тбилиси, Грузия

Роль эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF) в регуляции роста и развития тканей и органов достаточно хорошо изучена; подтвержден выраженный пролиферативный эффект EGF [2,3,5], EGF участвует в процессах дифференциации [1,8,9] и апоптоза [12-14]; т.е. в различных клетках, тканях или органах на разных этапах онтогенеза проявляется различное его действие. Роль EGF в инициации и поддержке неопластической трансформации клеток при эндометриальной гиперплазии особенно значима. В этих процессах взаимосвязь EGF и его рецепторов имеет первостепенное значение.

Относительно экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) как в нормальном, так и в гиперплазированном и

неоплазированном эндометрии человека данные литературы неоднозначны. По мнению некоторых авторов [4,15], EGFR активность значительно выше в гиперплазированном эндометрии, чем в пролиферативном или атрофическом эндометрии. Имеются исследования, согласно которым активность EGFR проявляется в 100% клеток гиперплазированного эндометрия, тогда как этот показатель в норме составляет 58,3% клеток, а в эндометриальной карциноме – 67,5% [10]. Имеется исследование [11], результаты которого отличаются от предыдущего: при атипичической гиперплазии эндометрия EGFR проявляется в 54%, а при эндометриальной карциноме – в 71%. Некоторые авторы [6] приводят данные, что процентное проявление EGFR в неоплазированном эндометрии практически такое же, как в норме – в пролиферативной фазе менструального

цикла или при гиперплазированной эндометрии и составляет 36% [6].

Данные литературы нередко взаимоисключающие. Однако, EGF отводится значимая роль в процессах гиперплазии, так как данный фактор является носителем риска в патогенезе неоплазий.

Целью исследования явилось определение прогностического значения экспрессии EGFR в эндометрии и содержания EGF в крови при простой и комплексной гиперплазии.

Материал и методы. Исследован соскоб эндометрия 35 пациенток. В каждом случае заранее установлен клинично-патоморфологический диагноз: 19 случаев простой гиперплазии эндометрия без атипии, 16 случаев комплексной гиперплазии эндометрия (15 из них – без атипии, 1 – с атипией). Для выявления экспрессии EGFR в эндометрии проведено иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах, в качестве первичных антител использованы anti-EGFR антитела (Novocastra; Leica biosystems Newcastle Ltd, UK), применена система – пероксидаза-антипероксидаза, визуализация осуществлялась с помощью диаминобензидина; интенсивность окраски EGFR оценивали по Niikura et al. [10] следующим

образом: (++) интенсивная, (+) умеренная и (+/-) слабая окраска, результаты выражали в процентах; распространенность EGFR определяли позитивной EGFR-иммунореактивностью в клетках железистого эпителия и стромы – в каждом исследуемом случае наблюдали 3 поля зрения (каждое поле включало 500-700 клеток), полученные результаты выражали в процентах; для сравнения использовали принятый нормативный стандарт по Niikura et al. [10]: в нормальной эндометрии экспрессия EGFR слабая и выявляется в 58,3%, а EGFR-иммунореактивность является позитивной как в железистом эпителии, так и в стромальных клетках. Содержание EGF у пациенток определяли в пробах. Уровень EGF в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, результаты выражали в единицах нг/мл; содержание EGF в плазме в норме <0,35 нг/мл.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью системы IBM SPSS Statistics, версия 20.

Результаты и их обсуждение. По полученным данным, EGFR выявлен в образцах железистого эпителия всех пациентов при обеих формах гиперплазии (таблица 1).

Таблица 1. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста при простой и комплексной гиперплазии эндометрия

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		+/-	

Таблица 2. Показатель эпидермального фактора роста в плазме крови при простой и комплексной гиперплазии эндометрия

Пациенты с простой гиперплазией эндометрия	Пациенты с комплексной гиперплазией эндометрия	EGF в плазме крови у больных с простой гиперплазией эндометрия (норма < 0,35 нг/мл)	EGF в плазме крови у больных с комплексной гиперплазией эндометрия (норма < 0,35 нг/мл)
#1	#1	0,55	1,30
#2	#2	0,78	0,93
#3	#3	0,22	1,70
#4	#4	0,45	0,85
#5	#5	0,76	1,18
#6	#6	0,37	2,70
#7	#7	0,56	1,90
#8	#8	0,81	2,20
#9	#9	0,97	0,77
#10	#10	0,65	3,20
#11	#11	0,88	2,60
#12	#12	0,38	1,15
#13	#13	0,30	2,05
#14	#14	1,02	1,18
#15	#15	0,51	2,60
#16	#16	0,70	1,19
#17		0,23	
#18		0,59	
#19		0,38	

При простой гиперплазии эндометрия преобладает слабая экспрессия EGFR, при комплексной гиперплазии – выраженная. Частотный анализ экспрессии EGFR с применением критерия Пирсона χ^2 достоверного различия между двумя группами больных не выявил (значение 0,300), хотя наблюдаются некоторые различия. Это подтверждается также при помощи оценки риска (отношение шансов простая гиперплазия/комплексная гиперплазия), которое равно 2,063.

Показатели содержания эпидермального фактора роста в плазме крови представлены в таблице 2.

Показано, что содержание EGF в плазме крови у больных простой гиперплазией существенно ниже (среднее значение ближе к норме), чем у больных комплексной гиперплазией $p(T)=0,0000225$, а уровень значимости непараметрического критерия Манна-Уитни - $p(U)=0,000006$.

Сопоставление данных выявило следующую картину: у 11 (57,9%; $p<0,1$) из 19 пациентов отмечена слабая экспрессия EGFR (номер пациентов в таблицах: 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 19) - содержание EGF в плазме крови составляет 0,22-0,97 нг/мл. Из них: в 2 случаях (номер пациентов в таблицах – 3, 17) уровень EGF в плазме крови равен норме и составляет 0,22-0,23 нг/мл;

в 3 случаях (номер пациентов в таблицах – 6, 12, 19) уровень EGF в плазме крови слегка повышен (фактически, на границе) и составляет 0,37-0,38 нг/мл; в 1 случае (номер пациента в таблицах – 15) уровень EGF в плазме крови умеренно повышен и составляет 0,51 нг/мл; в 5 случаях (номера пациентов в таблицах – 2, 5, 8, 9, 11) уровень EGF в плазме крови значительно повышен до 0,76-0,97 нг/мл, в том числе, у пациентов с порядковым номером таблиц: 2,5,8, – до 0,76-0,81 нг/мл, а у 2 пациентов (номер в таблицах - 9, 11), – резко повышен и составляет 0,88-0,97 нг/мл). У 8 (42,1%; $p<0,1$) из 19 пациентов проявляется выраженная экспрессия EGFR (номера в таблицах - 1, 4, 7, 10, 13, 14, 16, 18) содержание EGF в плазме крови до 0,30-1,02 нг/мл. Из них, в 1 случае (№13) содержание EGF в плазме крови было в норме (0,30 нг/мл); в 4 случаях (№ 1, 4, 7, 18) - умеренно повышено и составляло 0,45-0,59 нг/мл; в 2 случаях (номер в таблицах - 10,16) - значительно повышено - до 0,65-0,70 нг/мл; в 1 случае (№14) содержание EGF в плазме крови резко повышено (1,02 нг/мл).

Таким образом, при простой гиперплазии эндометрия содержание EGF в плазме крови находится в пределах нормы, слабо или умеренно повышено в 11 случаях из 19 (57,9%; $p<0,01$). Слабая экспрессия EGFR отмечается в 6 (31,6%; $p<0,1$) случаях, выраженная экспрессия EGFR – в 5 (26,3%; $p<0,1$). При простой гиперплазии

эндометрия содержание EGF в плазме крови значительно или резко повышено в 8 случаях (42,1%; $p < 0,1$), из них при слабой экспрессии EGFR – в 5 случаях (26,3%; $p < 0,1$), при интенсивной экспрессии EGFR – в 3 случаях (15,8%; $p < 0,1$). Следовательно, при простой гиперплазии эндометрия без атипии, независимо от степени экспрессии EGFR (слабая или интенсивная), содержание EGF в плазме крови большинства пациентов было в норме незначительно или же умеренно повышено; в отдельных случаях - значительно либо резко увеличено.

У пациентов с комплексной гиперплазией эндометрия выявлена следующая картина (таблицы 1,2): у 6 пациентов (40,0%; $p < 0,1$) из 15 отмечается слабая экспрессия EGFR, из них: в 2 случаях (номер пациентов в таблицах – 4, 9) содержание EGF в плазме крови значительно повышено и составляет 0,77-0,85 нг/мл; в 2 случаях (номер пациентов в таблицах – 3, 14) содержание EGF в плазме крови значительно повышено и составляет 1,18-1,70 нг/мл; в 2 случаях (номер пациентов в таблицах – 6, 10) содержание EGF в плазме крови значительно повышено и составляет 2,70 и 3,20 нг/мл, соответственно. У 8 пациентов (53,3%; $p < 0,1$) из 15 отмечается интенсивная экспрессия EGFR (номера в таблицах - 2, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15), содержание EGF в плазме крови у них резко повышено и составляет 0,93-2,60 нг/мл (из них у пациентов 2, 5, 12, – выражено повышено и составляет 0,93-1,18 нг/мл; а у пациентов 7, 8, 11, 13, 15, – резко повышено и составляет 1,90-2,60 нг/мл). У 1 пациента из 15 выявлена умеренная экспрессия EGFR, содержание EGF в плазме крови значительно повышено и составляет 1,30 нг/мл (номер пациента в таблицах – 1). В итоге, из 15 пациентов с комплексной гиперплазией без атипии у 9 (60,0%; $p < 0,1$) содержание EGF в плазме крови резко повышено и составляет 0,93-2,60 нг/мл. Выявлен 1 случай комплексной гиперплазии с атипией и экспрессией EGFR – в этом случае содержание EGF в плазме крови также повышено и составляет 1,19 нг/мл (номер в таблицах – 16).

Таким образом, при комплексной гиперплазии эндометрия содержание EGF в плазме крови значительно повышено в 8 (53,3%; $p < 0,1$) случаях: слабая экспрессия EGFR отмечается в 4 (26,7%; $p < 0,1$) случаях, средняя/сильная экспрессия EGFR – также в 4 (26,7%; $p < 0,1$) случаях. При комплексной гиперплазии эндометрия содержание EGF в плазме крови резко или очень резко повышено в 7 (46,7%; $p < 0,1$) случаях из 15. При слабой экспрессии EGFR – в 2 (13,3%; $p < 0,1$) случаях, а при сильной экспрессии EGFR – в 5 (33,3%; $p < 0,1$). Следовательно, при комплексной гиперплазии эндометрия без атипии, несмотря на слабую или сильную экспрессию EGFR, плазменное содержание EGF чаще значительно или выражено повышено; реже - резко или очень резко повышено.

Таким образом, при простой гиперплазии эндометрия, так же как и при комплексной, организм регулирует степень содержания EGF в плазме крови - в большинстве случаев его количество повышается незначительно, резкое повышение отмечается реже. Следует предположить, что с таких случаях задействованы антипролиферативные/антинеопластические вещества, в первую очередь, гормон мелатонин [7].

Создается впечатление, что чем больше усложняется тип гиперплазии, тем более выражена экспрессия EGFR и одновременно повышено содержание EGF в плазме крови. Однако, значительно повышенный уровень EGF (2,70 нг/мл) встречается не только при комплексной гиперплазии без атипии – при сильной экспрессии EGFR, но и при комплексной гиперплазии без атипии и слабой экспрессии EGFR (3,2 нг/мл). Необходимо отметить 1 случай комплексной гиперплазии с атипией, когда выявлена резкая экспрессия EGFR и содержание в плазме крови EGF всего лишь выражено, а не резко повышено. Предположительно, что в данном случае следует ожидать более низкое содержание антипролиферативного и антинеопластического фактора. Необходимо отметить, что в некоторых случаях содержание плазменного EGF может быть в пределах нормы при простой гиперплазии без атипии как при слабой экспрессии EGFR (2 случая из 11), так и при сильной экспрессии EGFR (1 случай из 8); в отличие от простой гиперплазии, нормальный уровень содержания EGF в плазме крови никогда не наблюдается при комплексной гиперплазии.

Корреляционный анализ выявил, что между экспрессией EGFR и содержанием EGF в плазме крови существует слабая положительная парная корреляция (непараметрический коэффициент корреляции Спирмена равен 0,195; коэффициент корреляции Пирсона - 0,147).

Учитывая вышеизложенное, следует заключить, что:

1. Значительное/выраженное повышение уровня EGF плазменного и одновременно выраженная экспрессия EGFR в эндометрии при простой гиперплазии без атипии, предположительно, указывает на возможность усугубления гиперплазии и перехода ее в комплексную форму. Содержание EGF в плазме крови на фоне слабой экспрессии EGFR при простой гиперплазии без атипии не является показателем неблагоприятного прогноза.
2. Нормальный уровень плазменного EGF при простой эндометриальной гиперплазии без атипии, к тому же на фоне слабой экспрессии EGFR, по всей вероятности, указывает на благоприятный прогноз.
3. Резкое повышение плазменного EGF в сыворотке и, одновременно, резкая экспрессия EGFR в эндометрии при комплексной гиперплазии без атипии указывают на неблагоприятный прогноз и переход гиперплазии в атипичную форму; те же значения EGF, на фоне слабой

экспрессии EGFR при комплексной гиперплазии без атипичности не являются показателем неблагоприятного прогноза.

4. Повышение плазменного EGF наряду с интенсивной экспрессией EGFR в эндометрии при комплексной гиперплазии без атипичности указывает на неблагоприятный прогноз; в дальнейшем не исключен переход гиперплазии в атипичную форму. С учетом того, что резкое повышение плазменного EGF непостоянно, допускается роль иного фактора, ингибирующего развитие неоплазии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blaustein A., Kurman R.J. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th Ed. Springer: 2002; 1391.
2. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor. J Biol Chem. 1990; 265(14): 7709–7712.
3. Choi J.W., Lee H.A., Lee S.R. et al. The expression of epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 in the eutopic endometrium of women with endometriosis. Korean J Obstet Gynecol. 2005; 48(9): 701-708.
4. Citri A., Yarden Y. EGF-ERBB signaling towards the systems level. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006; 7(7): 505-516.
5. Ejskjaer K., Sorensen B.S., Poulsen S.S. et al. Expression of the epidermal growth factor system in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2007; 104(1): 158-167.
6. 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.
7. Kasradze M., Kasradze D., Tavartkiladze A. "AD AV-GUSTA PER ANGUSTA", - Tbilisi: "Mtatsmindeli"; 2013: 128 (in Georgian/in English).
8. Maruo T., Matsuo H., Murata K., Mochizuki M. Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 75(5): 1362-1367.
9. Mülhhuase J., Crescimano C., Kaufman P. et al. Differentiation and proliferation patterns in human trophoblast revealed by c-erbB-2 oncogene product and EGF-r. J Histochem Cytochem. 1993; 41(2): 165-175.
10. 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.
11. Nyholm H.C., Nielsen A.L., Ottesen B. Expression of epidermal growth factor receptors in human endometrial carcinoma. Gynecol Pathol 1993; 129(3): 241-245.
12. Tabibzadeh S. Signals and molecular pathways involved in apoptosis, with special emphasis on human endometrium. Hum Reprod Update. 1995; 23(3): 303-323.
13. Tanaka T., Mizuno K., Miyama M. et al. Enhanced Fas/CD95-mediated apoptosis by epidermal growth factor in human endometrial epithelial cells. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999; 86(2): 189-194.
14. Vaahtokari A., Aberg T., Thesleff I. Apoptosis in the developing tooth; association with an embryonic signaling center and suppression by EGF and FGF-4. Development. 1996; 122(1): 121-129.
15. Wang S., Pudney J., Song J. et al. Mechanisms involved in the evolution of progesterin resistance in human endometrial hyperplasia – precursor of endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2003; 88(2): 108-117.

SUMMARY

EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR EXPRESSION AND EPIDERMAL GROWTH FACTOR BLOOD PLASMA CONTENT IN SIMPLE AND COMPLEX ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Dznelashvili N., Kasradze D., Tavartkiladze A., Mariamidze A.

David Tvildiani Medical University, Department of Human Morphology and Pathology, Tbilisi, Georgia

The goal of our study was to concurrently determine the prognostic significance of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) expression in endometrium and Epidermal Growth Factor (EGF) blood content in simple and complex hyperplasia. In order to detect EGFR expression, immunohistochemical examination of endometrial scarp from 35 patients was done along with HPLC (High performance liquid chromatography) method, for measuring EGF blood plasma content. The numerical data obtained were processed statistically using computer program SPSS-12. According to the results:

1. A significant/marked increase in EGF blood plasma level together with pronounced EGFR expression in simple endometrial hyperplasia (without atypia) suggests that simple hyperplasia is likely to transform into complex form, while unchanged level of EGF against the background of mild EGFR expression is probably indicative of not very bad prognosis.
2. Normal indices of EGF blood plasma level in simple endometrial hyperplasia (without atypia), accompanied by mild EGFR expression is suggestive of good prognosis.
3. A sharp or extremely sharp increase in EGF blood plasma level with pronounced EGFR expression in complex endometrial hyperplasia (without atypia) is likely to indicate poor prognosis that may lead to the transformation into atypical form. However, unchanged EGF blood plasma level against the background of mild EGFR expression in complex endometrial hyperplasia (without atypia) is likely to point to not very bad prognosis.
4. A marked increase in EGF blood plasma level with a pronounced EGFR expression in complex endometrial hyperplasia (without atypia) is likely to indicate poor prognosis that may lead to the transformation into atypical form. Because it is evident that drastic increase in EGF blood plasma level is not necessary, other factor should be

suspected to play the major role, i.e the substance that will (or will not) withstand neoplasia.

Keywords: Epidermal Growth Factor Receptor, Epidermal Growth Factor, Endometrial Hyperplasia, Immunohistochemistry, HPLC Method.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ПРОСТОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИА

Дзnelashvili H.O., Kasradze D.G., Tavartkiladze A.G., Mariamidze A.G.

Медицинский университет им. Д. Твильдиани, департамент морфологии и патологии человека, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение прогностического значения экспрессии рецептора эпидермального фактора роста в эндометрии и содержания эпидермального фактора роста в крови при простой и комплексной гиперплазии.

Исследован соскоб эндометрия у 35 пациенток. Для выявления экспрессии EGFR проведено иммуногистохимическое исследование. Уровень EGF в сыворотке крови у пациентов определялся высокоэффективной жидкостной хроматографией.

Полученные данные статистически обработаны с использованием компьютерной программы SPSS-12.

Исходя из полученных данных, следует предположить, что:

1. Значительное/выраженное повышение плазменного уровня EGF наряду с выраженной экспрессией EGFR в эндометрии при простой гиперплазии (без атипии) указывает на возможность видоизменения гиперплазии и перехода в комплексную форму; идентичные показатели содержания EGF в плазме крови на фоне слабой экспрессии EGFR при простой гиперплазии (без атипии) не являются показателем неблагоприятного прогноза.

2. Нормальный уровень плазменного EGF при простой эндометриальной гиперплазии (без атипии) на фоне слабой экспрессии EGFR, по всей видимости, является показателем благоприятного прогноза.

3. Резкое или очень резкое повышение плазменного EGF на фоне резкой экспрессии EGFR в эндометрии при комплексной гиперплазии (без атипии) является

показателем неблагоприятного прогноза; в последствии возможен переход гиперплазии в атипичную форму; аналогичные показатели содержания плазменного EGF на фоне слабой экспрессии EGFR при комплексной гиперплазии (без атипии) не являются показателем неблагоприятного прогноза.

4. Выраженное повышение плазменного EGF и, вместе с ним, резкая экспрессия EGFR в эндометрии при комплексной гиперплазии (без атипии), возможно окажется показателем неблагоприятного прогноза.

რეზიუმე

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის ექსპრესია და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის შემცველობა სისხლის შრატში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს

ბ. ძნელაშვილი, დ. კასრადე, ა. თავართქილაძე, ა. მარიამიძე

დავით გვილდიანის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ადამიანის მორფოლოგიისა და პათოლოგიის დეპარტამენტი თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდომეტრიუმში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (Epidermal growth factor receptor, EGFR) ექსპრესიის პროგნოზული მნიშვნელობის და ამავდროულად ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (Epidermal growth factor, EGF) შემცველობის განსაზღვრა სისხლში ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს. EGFR-ის ექსპრესიის გამოსავლენად 35 პაციენტში ჩატარდა საშვილოსნოს გამონაფხეკის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა, ასევე წარმოებულ იქნა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია – სისხლის შრატში EGF-ის შემცველობის დასადგენად. მიღებული მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკურად კომპიუტერული პროგრამის SPSS-12-ის გამოყენებით. მიღებული შედეგების მიხედვით:

1. EGF-ის პლაზმური დონის მნიშვნელოვანი მატება და, ამასთან, ენდომეტრიუმში EGFR-ის მკვეთრი ექსპრესია მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს, სავარაუდოდ, მანიშნებელია იმისა, რომ ჰიპერპლაზიამ შესაძლოა სახე იცვალოს და გახდეს კომპლექსური; ხოლო EGF-ის პლაზმური დონის იგივე მანველებები EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ფონზე მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) შემთხვევაში არცთუ ცუდი პროგნოზის მანიშნებელი უნდა იყოს.

2. EGF-ის პლაზმური დონის ნორმის მანველებელი ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის (ატიპიის

გარეშე) დროს, თანაც EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის შემთხვევაში, კარგი პროგნოზის მანიშნებელია.

3. EGF-ის პლაზმური დონის მკვეთრი თუ უკიდურესად მკვეთრი მატება და, ამასთან, ენდომეტრიუმში EGFR-ის მკვეთრი ექსპრესია კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს ცუდი პროგნოზული მანკელებელია და, შესაძლოა, მას მოყვეს ჰიპერპლაზიის ატიპურ ფორმაში გადასვლა; ხოლო EGF-ის პლაზმური დონის იგივე

მანკელებლები EGFR-ის სუსტი ექსპრესიის ფონზე კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) შემთხვევაში არცთუ ცუდი პროგნოზის მანიშნებელი უნდა იყოს.

4. EGF-ის პლაზმური დონის გამოხატული მატება და, ამასთან, ენდომეტრიუმში EGFR-ის მკვეთრი ექსპრესია კომპლექსური ჰიპერპლაზიის (ატიპიის გარეშე) დროს შესაძლოა ცუდი პროგნოზული მანკელებელი აღმოჩნდეს.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИТОЗАНОВОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ КОЖИ

¹Погорелов М.В., ²Калинкевич О.В., ¹Гортинская Е.Н., ¹Москаленко Р.А., ¹Ткаченко Ю.А.

¹Сумский государственный университет; ²Институт прикладной физики НАН Украины, Сумы, Украина

Ожоги кожных покровов представляют серьезную проблему современной медицины, несмотря на усовершенствование методов их лечения. Так, по данным ВОЗ, ежегодно регистрируется около 195 тыс. летальных исходов, причиной которых являются ожоги наружных покровов. При этом, около 60% из них приходится на молодой и зрелый возраст. По данным авторов [6], химические травмы кожи составляют от 5,8% до 12,6% в структуре ожогов, что связано с развитием производства и использованием агрессивных химических веществ.

Основным методом лечения травм кожи, в том числе и химического генеза, является применение наружных средств, конечной целью которых является полное восстановление структуры и функции кожи. Анализируя методы лечения ран и современный рынок медицинских средств, можно утверждать, что идеальный материал для лечения повреждений кожи должен быть нетоксичным, апирогенным, не иметь раздражающего и антигенного действия, обеспечивать поддержку влажной среды в ране, быть барьером для микроорганизмов или иметь антимикробные свойства, быть проницаемым для газов и стимулировать процессы регенерации. В настоящее время все материалы, которые применяются для лечения повреждений

кожных покровов можно разделить на три категории: биологические, синтетические и композитные, которые в своем составе имеют как искусственный, так и биологический материал [14].

Большое количество повязок, которые появились на рынке медицинских средств, имеют в своем составе биологические субстраты. Данные биоматериалы, как правило, являются производными внеклеточного матрикса и предназначены для воздействия на процесс регенерации. Они могут вызывать клеточный ответ, отсутствующий в синтетических материалах. Материалы на основе биологических полимеров являются высокоэффективными при лечении ран различной этиологии, однако способны вызывать иммунный ответ и являются весьма дорогостоящими, что ограничивает их широкое использование.

Синтетические материалы занимают ведущее место в лечении ран различной этиологии, не обладают антигенными свойствами и не вызывают воспалительной реакции; имеют длительный период распада. Многие материалы способны регулировать степень влажности, микробной контаминации и имеют стимулирующее влияние на скорость заживления раны [4,12,16]. В настоящее время имеются доказательства положитель-

ного влияния на лечение ран различной этиологии и глубины таких полимеров как полигидроксиэтил-метакрилан, полиэтиленгликоль [8], сополимеров этилен - и пропиленоксидов [13], производных гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата [9], а также желатина [2].

В последние годы увеличилось количество исследований о возможности применения в качестве основы для биологически активных материалов хитозана, являющегося производным естественного полимера хитина. Хитозан обладает целым рядом свойств, которые обуславливают его использование в качестве материала для пластики дефектов кожи - восстанавливаемость ресурсов, отсутствие токсичности, апирогенность, гемостатические и бактериостатические свойства, биосовместимость и биodeградация. Данный материал также способен стимулировать процессы регенерации и препятствовать образованию рубцов [7,11,18]. По данным Bottomley et al., материалы на основе хитозана могут также стимулировать секрецию медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-8, простагландин E, интерлейкин-1 β т.д. [3]. Публикации последних лет свидетельствуют об использовании хитозана как одного из составляющих биоматериалов: в настоящее время имеются данные по производству на основе данного материала гидрогелей [17], мембран [10], нановолокон [15], микро - и наночастиц [1] и губок [5,14].

При этом, в литературе отсутствуют данные относительно эффективности применения материалов на основе хитозана при кислотных ожогах. В связи с этим, целью исследования явилось изучение морфофункциональных особенностей регенерации кожи при кислотной травме и определение эффективности применения для лечения хитозановых мембран.

Материал и методы. Изучение морфофункциональных особенностей регенерации кожи после химического ожога при использовании хитозановой пленки проведено на 60 белых лабораторных крысах самцах молодого возраста (3 месяца).

Всем животным перед началом эксперимента проводили удаление волосяного покрова на спине в межлопаточной области, после чего под наркозом наносили химическую травму путем аппликации 10% раствора азотной кислоты на обнаженный участок кожи диаметром 15 мм в течение 25 секунд, что позволяет достичь ожога IIIa степени.

В зависимости от возраста и способа воздействия на процессы регенерации кожи после нанесения ожога все животные были разделены на 2 серии - контрольную и экспериментальную.

Животным контрольной серии проводили стандартное лечение химических ожогов с применением стерильных марлевых повязок, которые меняли ежедневно.

В экспериментальной серии использовали хитозановые мембраны, которые накладывали на поврежденные участки с заменой пленки 1 раз в день. Использование данного материала позволяет наблюдать за состоянием травмированной поверхности без смены повязки и обеспечивает оптимальное микроокружение раны ввиду способности материала удерживать жидкость, быть проницаемым для кислорода и препятствовать контаминации поверхности ожога микроорганизмами.

Для получения хитозановых пленок использовали низкомолекулярный хитозан, полученный из панцирей камчатских крабов без всяких примесей (по результатам рентгеновской дифракции и микроскопических исследований). Готовили 2% раствор хитозана в 0,5% уксусной кислоте в течение 24 часов. Фильтровали через стеклянный фильтр со средним размером пор, pH полученного геля выдерживали не ниже 7,0. Полученный гель формирует тонкую умеренно растворимую в воде пленку на коже или полимерной подложке в течение 10 минут.

Животных обеих серий выводили из эксперимента путем передозировки наркоза (70 мг/кг) через 1, 3, 7, 14 и 21 день после травмы, что позволяет проследить особенности заживления кожи на всех стадиях репарации.

Для изучения морфофункциональных особенностей регенерации кожи использовали следующие методы исследования:

- *гистологическое исследование биоптатов.* Биопсию раневой поверхности проводили в ее центральных и периферических отделах (5 кусочков из каждой раны). Для изготовления гистологических препаратов кусочки биоптатов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение суток с последующим обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации и заливкой в парафиновые блоки с последующим изготовлением срезов толщиной 7-10 мкм и окраской гематоксилином и эозином и по ван Гизону. Полученные препараты изучали с помощью светового микроскопа «OLYMPUS».

- *морфометрия гистологических структур.* Изображения, сохраненные на жестком диске, обрабатывали с помощью приложения для морфометрии «SEO Image Lab 1.0» с оценкой следующих параметров: относительная площадь стромального отека, относительная площадь сосудов дермы, средний диаметр сосудов дермы, относительная площадь сосудов грануляционной ткани и средний диаметр сосудов грануляционной ткани.

Результаты и их обсуждение. Спустя сутки после нанесения травмы на гистологических препаратах биоптатов кожи животных молодого возраста наблюдается формирование нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации всех слоев кожи и формирование периваскулярного и стромального отека. Сосуды среднего и большого диаметра характеризуются полнокровием, в микроциркуляторном русле отмечается стаз эритроцитов. На поверхности дефекта, под хитозановой пленкой формируется некротический струп, который ограничен от нижележащих тканей нейтрофильным валиком. В целом, гистологическая картина биоптатов спустя сутки почти не отличается от контрольной серии.

Спустя 3 суток после нанесения травмы в глубоких слоях биоптатов отмечается выраженный периваскулярный и стромальный отек. В поверхностных участках выраженного отека не наблюдается, что указывает на высокие сорбционные свойства хитозановой мембраны, в тоже время, формирование некротического струпа замедляется, что может быть свидетельством того, что хитозановая пленка выполняет роль защитного барьера, под которым происходят процессы регенерации кожного дефекта. В поверхностные участки раны мигрируют макрофаги, которые заполнены детритом, что свидетельствует об активном очищении поверхности дефекта. Нейтрофильно-клеточная инфильтрация отмечается преимущественно в поверхностных слоях раны. В периферических участках дефекта происходит формирование грануляций под хитозановой пленкой. Грануляционная ткань хорошо васкуляризована и богата фибробластами, синтезирующими межклеточный матрикс.

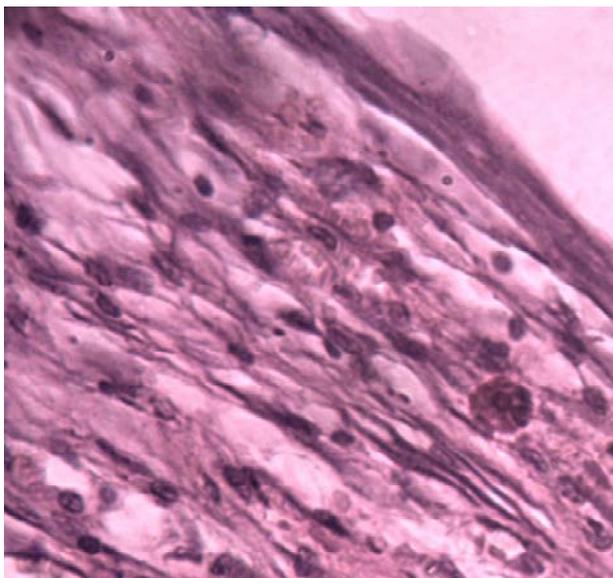


Рис. 1. Дефект кожи крысы молодого возраста на 7 сутки после нанесения кислотного ожога и применения хитозановой мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X400

Спустя 7 дней после нанесения травмы в условиях использования хитозановой мембраны отмечается уменьшение воспалительной реакции во всех слоях кожи. Вместе с тем, на поверхности раны наблюдается уменьшение некротического струпа, функцию которого берет на себя биополимерная пленка хитозана. Высокие сорбирующие свойства хитозана, очевидно, обеспечивают значительное уменьшение стромального отека в поверхностных участках кожи. При этом нейтрофильно-клеточная инфильтрация почти исчезает, что свидетельствует о переходе экссудативной воспалительной фазы в фазу пролиферации и грануляции. По сравнению с контрольной серией, значительно возрастает число как макрофагов, активно фагоцитирующих некротически измененные участки кожи, так и фибробластов, синтезирующих межклеточный матрикс (рис. 1). Сосуды глубоких слоев остаются полнокровными, однако данная реакция является менее выраженной, чем в контрольной серии животных. На поверхности дефекта под хитозановой мембраной продолжается формирование грануляционной ткани, которая покрывает всю периферию поврежденной зоны и распространяется в центр дефекта, в ней много сосудов, в основном, малого калибра и фибробластов.

Спустя 14 дней после нанесения химического ожога во всех слоях дефекта при применении хитозановой мембраны происходит уменьшение активной воспалительной инфильтрации, которая сменяется макрофагально-гистиоцитарной. Периваскулярный и стромальный отек в поверхностных участках исчезает, оставаясь в глубоких слоях биоптатов. В целом, отмечается значительное уменьшение сосудистой реакции

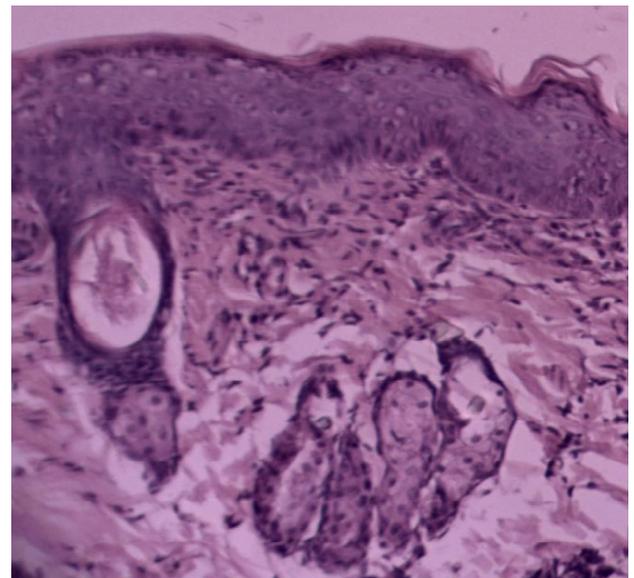


Рис. 2. Дефект кожи крысы молодого возраста на 21 сутки после нанесения кислотного ожога и применения хитозановой мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X100

и нормализация микроциркуляции во всех слоях кожи, что является благоприятным фактором для развития процессов регенерации дефекта. Вся поверхность дефекта покрыта грануляционной тканью, которая размещается под хитозановой мембраной, некротический струп присутствует только в центральной зоне раны. На поверхности грануляций отмечается формирование многослойного эпителиального пласта, покрывающего всю периферийную зону дефекта.

Уже спустя 21 день после травмы при использовании хитозановой мембраны отмечается нормализация строения глубоких слоев кожи (рис. 2). Полностью исчезает стромальный и периваскулярный отек, полнокровие сосудов и стазы в капиллярах микроциркуляторного русла. На поверхности грануляций отмечается формирование эпителия, покрывающего всю зону дефекта.

Морфометрия гистологических препаратов животных молодого возраста при химическом ожоге кожи и применении хитозановой мембраны свидетельствует об уменьшении стромального отека, одним из механизмов чего могут быть высокие сорбционные свойства хитозана. Так, спустя сутки после травмы относительная площадь стромального отека составила 23,1±0,17%, что на 9,77% ($p \leq 0,05$) меньше контрольной группы. При этом динамика уменьшения стромального отека свидетельствует о высоких корректирующих свойствах хитозановой пленки. Так, площадь стромального отека спустя 3, 7 и 14 дней после травмы составляет, соответственно, 17,56±0,54%, 10,92±0,39% и 4,48±0,13%, что на 24,02% ($p \leq 0,05$), 30,18% ($p \leq 0,05$) и 48,21% ($p \leq 0,05$) меньше контрольных показателей. Спустя 21 день после травмы стромальный отек исчезает (рис. 3). При этом применение хитозановой пленки положительно влияет также на сосуды дермы, площадь которых через 3 и 7 дней после травмы уменьшается по сравнению с контролем на 5,98% ($p \leq 0,05$) и 6,87% ($p \leq 0,05$). Средний диаметр сосудов дермы также уменьшается с более высокой скоростью, что свидетельствует об

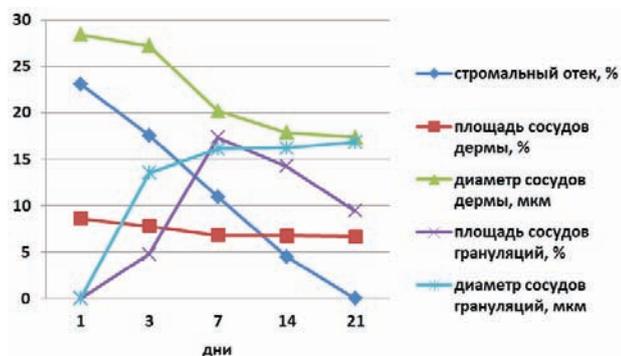


Рис. 3. Динамика морфометрических показателей у животных молодого возраста в различные сроки после нанесения кислотного ожога кожи и применения хитозановой мембраны

уменьшении их полнокровия. Разница с контролем на 3 и 7 сутки после травмы составляет соответственно 8,86% ($p \leq 0,05$) и 9,19% ($p \leq 0,05$). При этом спустя 14 и 21 день после травмы разница с контролем является недостоверной.

Формирование грануляционной ткани сопровождается ее высокой васкуляризацией. При применении хитозана для лечения химического ожога относительная площадь сосудов грануляционной ткани составляет соответственно срокам наблюдения 4,75±0,08%, 17,32±0,28%, 14,25±0,04% и 9,43±0,21%. При этом, динамика роста площади сосудов в грануляционной ткани значительно превышает контрольные показатели. Отмечается также рост диаметра сосудов грануляционной ткани, который составляет 13,5±0,17 мкм спустя 3 дня после травмы, 16,13±0,08 мкм - спустя 7 дней, 16,21±0,03 мкм - спустя 14 и 16,85±0,07 мкм - спустя 21 день после нанесения кислотного ожога.

Выводы.

1. Применение хитозановой мембраны при лечении экспериментальной кислотной травмы приводит к снижению объема экссудации и уменьшению периваскулярного и стромального отека тканей кожи. Оптимизация микроокружения раны под хитозановой пленкой приводит к усилению процессов регенерации дефекта и ускорению перехода нейтрофильно-клеточной инфильтрации в макрофагально-гистиоцитарную.
2. Аппликация хитозановой пленки на поверхность кислотной травмы сопровождается более ранним началом развития грануляций и ускоренной эпителизацией поверхности ожога.
3. Конечным результатом применения инновационной хитозановой пленки является полная эпителизация раны с сохраненной структурой подлежащих тканей и отсутствием формирования рубца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anitha A., Deepa N., Chennazhi K.P. et al. Development of mucoadhesive thiolated chitosan nanoparticles for biomedical applications. *Carbohydr Polym.* 2010.
2. Balakrishnan B., Jayakrishnan A. Self cross-linking biopolymers as injectable in situ forming biodegradable scaffolds. *Biomaterials* 2005; 26: 3940 – 3951.
3. Bottomley K.M.K., Bradshaw D., Nixon J.S. Metalloproteinases as targets for anti-inflammatory drugs. *Basel: Birkhauser*; 1999.
4. Bruin P., Jonkman M.F., Meije H.J. A new porous polyetherurethane wound covering. *Biomed Mater Res* 1990; 24: 217-226.
5. Danilchenko S.N., Kalinkevich O.V., Pogorelov M.V. et. all Characterization and in vivo evaluation of chitosan-hydroxyapatite bone scaffolds made by one step coprecipitation method. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2011; 96A (4): 639 – 647.

6. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Dis.* 2004; 32: 88-94.
7. HaiPeng G., Yinghui Z., Jianchun L. et al. Studies on nerve affinity of chitosan-derived materials. *Journal of Biomedical Material Research* 2000; 52(2): 285-295.
8. Husain M.T., Akhtar M., Akhtar N. Report on evaluation of hydron as burn wound dressing. *Burns.* 1983; 9: 330 – 334.
9. Kirker K.R., Luo Y., Nielson J.H. et. al Glycosaminoglycan hydrogel films as biointeractive dressings for wound healing. *Biomaterials.* 2002; 23: 3661-3671.
10. Madhumathi K., Binulal N.S., Nagahama H. et al. Preparation and characterization of novel α -chitin-hydroxyapatite composite membranes for tissue engineering applications. *Biol Macromol.* 2009; 44: 1-5.
11. Masayuki W., Ishihara D., Kuniaki A. et al. Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process. *Biomaterials.* 2002; 23(5): 833-840.
12. Matsuda K., Suzuki S., Isshiki N. et al. Influence of glycosaminoglycans on the collagen sponges component of a bilayer artificial skin. *Biomaterials.* 1990; 11: 351-355.
13. Nalbandian R.M., Henry R.L., Balko K.W. et. al. Pluronic F-127 gel preparation as an artificial skin in the treatment of third-degree burns in pigs. *J Biomed Mater Res.* 1987; 21: 1135-1148.
14. Portero A., Teijeiro-Osorio D., Alonso M.J. et al. Development of chitosan sponges for buccal administration of insulin. *Carbohydr Polym.* 2007; 68: 617-625.
15. Shalumon K.T., Anulekha K.H. Girish C.M. et al. Single step electrospinning of chitosan/poly(caprolactone) nanofibers using formic acid/acetone solvent mixture. *Carbohydr Polym.* 2010; 80: 413-419.
16. Suzuki S., Matsuda K., Isshiki N. Experimental study of newly developed bilayer artificial skin. *Biomaterials.* 1990; 11: 356-360.
17. Tamura H., Furuie T., Nair S.V. et al. Biomedical applications of chitin hydrogel membranes and scaffolds. *Carbohydr Polym.* 2010.
18. Yu-Bey, Wu, Shu-Huei, Yu, Fwu-Long, Mi et al. Preparation and characterization on mechanical and antibacterial properties of chitosan/cellulose blends. *Carbohydrate Polymers.* 2004; 57(7): 435-440.

SUMMARY

THE EXPERIMENTAL APPLICATION OF CHITOSAN MEMBRANE FOR TREATING CHEMICAL BURNS OF THE SKIN

¹Pogorielov M., ²Kalinkevich O., ¹Gortinskaya E., ¹Moskalenko R., ¹Tkachenko Yu.

¹Sumy State University; ²The Institute of Applied Physics, National Academy of Sciences of Ukraine Sumy, Ukraine

The basic method for skin damage treatment, including chemical wounds, is a topical application of different

agents. Their objective is to repair structure of the skin and its functions. All dressings for treating wounds are classified as biological, artificial and composites containing both synthetic and natural materials. There are many studies concerning application of chitosan, which is a derivate of natural polymer chitin, as a basis for topical materials to treat burns. However, data are rather limited about application of chitosan for treating acid burns. Thus, the aim of research is to study the morphological futures of skin regeneration after the chemical burn applying chitosan membranes. We performed the experiment on 60 young rats (3 months old) with the chemical burns of third-degree (III A degree) to study the morphofunctional features of skin regeneration. Later we applied the chitosan membranes on the burns. We carried out a histologic investigation on the biopsy specimens of wound to determine the morphological features of wound regeneration. The results confirmed that earlier granulation and epithelialization of the skin surface happened as the chitosan membrane was applied on the acid effected surface.

The final result of the application of chitosan film is to achieve full epithelialization, preserve the structure of tissues beneath the burn and prevent getting scars.

Keywords: chitosan membranes, skin regeneration, chemical burn.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИТОЗАНОВОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ КОЖИ

¹Погорелов М.В., ²Калинкевич О.В., ¹Гортинская Е.Н., ¹Москаленко Р.А., ¹Ткаченко Ю.А.

¹Сумский государственный университет; ²Институт прикладной физики НАН Украины, Сумы, Украина

Основным методом лечения травм кожи, в том числе и химического генеза, является применение наружных средств, конечной целью которых является полное восстановление структуры и функции кожи. В настоящее время все материалы, которые применяются для лечения повреждений кожных покровов, можно разделить на три категории: биологические, синтетические и композитные, которые в своем составе имеют как искусственный, так и биологический материал. В последние годы увеличилось количество исследований возможности применения в качестве основы для биологически активных материалов хитозана, являющегося производным естественного полимера хитина. При этом в литературе отсутствуют данные относительно эффективности применения материалов на основе хитозана при кислотных ожогах. В связи с вышеизложенным, целью данного исследования явилось изучение морфофункциональных осо-

бенностей регенерации кожи при кислотной травме и оценка эффективности применения хитозановых мембран.

Изучение морфо-функциональных особенностей регенерации кожи после химического ожога при использовании хитозановой пленки проведено на 60 белых лабораторных крысах самцах молодого (3 месяца) возраста, которым наносили химический ожог IIIa степени с последующим лечением травмы с использованием хитозановых мембран. Для изуче-

ния морфологических особенностей регенерации кожи использовали гистологическое исследование биоптатов раны с морфометрией. Результаты исследования выявили, что аппликации хитозановой пленки на поверхность кислотной травмы сопровождаются более ранним началом развития грануляций и ускоренной эпителизацией поверхности ожога. Конечным результатом применения инновационной хитозановой пленки является полная эпителизация раны с сохраненной структурой подлежащих тканей и отсутствием формирования рубца.

რეზიუმე

კანის ქიმიური დამწვრობის მკურნალობისათვის ქიტოზანის საფარის გამოყენება ექსპერიმენტში

¹მ. პოგორელაძე, ²ო. კალინკევიჩი, ¹ე. გორტინსკაია, ¹რ. მოსკალენკო, ¹ი. ტკანელი

¹სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²უკრაინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის გამოყენებითი ფიზიკის ინსტიტუტი, სუმი, უკრაინა

კანის ტრავმის (მათ რიცხვში, ქიმიური გენეზისისა) მკურნალობის ძირითად მეთოდს წარმოადგენს გარეგანი საშუალებების გამოყენება, რის საბოლოო მიზანიც არის კანის სტრუქტურისა და ფუნქციის სრულად აღდგენა. სადღეისოდ, კანის საფარის დაზიანებათა მკურნალობაში გამოყენებული მასალების მთელი ერთობლიობა სამკატეგორიად შეიძლება იქნას დაყოფილი: ბიოლოგიური, სინთეზური და კომპოზიტური მასალები, რომელთა შემადგენლობაშიც შედის, როგორც ხელოვნური, ასევე ბიოლოგიური მასალა. ბოლო წლებში გაიზარდა გამოკვლევათა რაოდენობა ბიოლოგიურად აქტიური ქიტოზანის მასალების (ბუნებრივი პოლიმერი ქიტინის დერივატი) ფუძის სახით გამოყენების შესახებ. მუკავით გამოწვეული დამწვრობის მკურნალობის პროცესში ქიტოზანის ფუძეზე წარმოებული მასალების გამოყენების ეფექტურობის შესახებ მონაცემები ლიტერატურაში არ არის წარმოდგენილი, რის გათვალისწინებითაც წინამდებარე ნაშრომის მიზანი იყო მუკავით გამოწვეული ქიმიური ტრავმის

დროს ქიტოზანის მემბრანებით მკურნალობის ეფექტურობის მორფოლოგიური შეფასება.

კვლევა განხორციელდა ახალგაზრდა (3 თვის) ასაკის 60 მამრ თეთრ ლაბორატორიულ ვირთაგავზე, რომლებზეც მიყენებულ იქნა IIIa ხარისხის ქიმიური დამწვრობა ქიტოზანის მემბრანების გამოყენებით მკურნალობის მიზნით. კანის რეგენერაციის მორფოლოგიური თავისებურებები შესწავლილია ჭრილობის ბიოპტატებზე ჰისტოლოგიური და მორფომეტრიული მეთოდებით. გამოკვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ მუკავით გამოწვეული ტრავმის ზედაპირზე ქიტოზანის აფსკის აპლიკაციებს თან მოჰყვება გრანულაციების განვითარების უფრო ადრეული დაწყება და დამწვრობის ზედაპირის დაჩქარებული ეპითელიზაცია. საინოვაციო ქიტოზანის აფსკის გამოყენების საბოლოო შედეგს წარმოადგენდა ჭრილობის სრული ეპითელიზაცია ქვეშემდებარე ქსოვილების სტრუქტურის შენარჩუნებით ნაწიბურის ფორმირების გარეშე.

REDOX-ПОТЕНЦИАЛЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ТОНКОЙ КИШКИ И ПЕЧЕНИ ПРИ РАННЕМ ЭНТЕРАЛЬНОМ ПИТАНИИ ЧЕРЕЗ МИКРОЕЮНОСТОМУ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Хачапуридзе Г.В., Леонов В.В.

Сумской государственный университет, Украина

В неотложной абдоминальной хирургической патологии острый панкреатит (ОП) выходит на лидирующие позиции. Его распространенность увеличивается, составляя 9-11% от общего числа пациентов с экстренной хирургической патологией органов брюшной полости, общая летальность при тяжелом панкреатите колеблется в пределах от 3,9 до 21% [2,9,13,16], а при деструктивных формах панкреонекроза достигает 30-40% [3,4,11,15]. Высок процент осложнений и инвалидизации, а при фульминантном течении заболевания - приближен к 100% [1,10]. Послеоперационная летальность при деструктивном панкреатите колеблется в пределах от 10 до 17% в зависимости от формы заболевания и характера оперативного вмешательства [5,8,10].

По сей день спорными остаются критерии энтерального питания больных в процессе послеоперационной терапии [3,5,7]. Ряд авторов считает, что при остром панкреатите наиболее целесообразным и эффективным является переход на энтеральное питание в ранние сроки заболевания [6,12,14], эти же авторы рекомендуют устанавливать зонд дистальнее связки Трейца эндоскопически или во время операции. Несмотря на обширную литературу, вопросы энтерального питания через наложенную микроеюностому как при инфицированном, так и при стерильном панкреанекрозе все еще остаются дискуссионными. Недостаточно изучены показания к лапароскопической микроеюностомии, а также морфологические изменения поджелудочной железы (ПЖ), тонкой кишки и печени при проведении энтерального питания.

Цель исследования - моделирование деструктивной формы панкреатита для оценки эффективности проведения раннего энтерального питания через еюностому с последующим измерением Redox-потенциала тканей поджелудочной железы, тонкого кишечника и печени.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 42 белых лабораторных половозрелых (6-8-месячных) крысах линии Вистар. Животные были разделены на 7 групп (6 экспериментальных, 1 - контрольная) по 6 крыс в каждой группе. Во время исследований лабораторных животных содержали согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в

эксперименте (Страсбург, 1986). Сначала для обезболивания использовали ингаляционно диэтиловый эфир, а затем по ходу эксперимента внутримышечно - кетамин 10 мг/кг.

Острый деструктивно-некротический панкреатит моделировали прошиванием гепатопанкреатодуоденальной зоны и введением в тело поджелудочной железы 0,5 мл фармацевтической желчи. С введением желчи измерялся Redox-потенциал на поверхности капсулы поджелудочной железы, печени и серозной оболочки тонкой кишки спустя 10, 30, 60 мин. с начала опыта.

Для регистрации Redox-потенциала применяли рН-метр с функцией редоксометрии рН 150 МИ. Для измерения использовали промышленный стеклянный редоксометричный электрод ЭО-01 (диаметр рабочей части - 6 мм). Электродом сравнения был хлор-серебряный электрод ЭВЛ-1МЗ.1. Еюностому накладывали на сегмент тонкой кишки, на 6-10 см дистальнее аналога связки Трейца. Использовали питающий полихлорвиниловый зонд с рентгеноконтрастной полосой FG6 («SURU International Pvt.», Ltd), который устанавливали в просвет тонкого кишечника и проводили раннее энтеральное питание, вводя 5% раствор глюкозы в микроеюностому.

Спустя 12 часов после моделирования острого панкреатита животным проводилась релапаротомия, измерялся Rh-потенциал на поверхности поджелудочной железы, тонкой кишки и печени. Животным основной группы (36 крыс) через еюностому проводили энтеральное питание, контрольной группе (n=6) энтеральное питание не производилось. Redox-потенциал измерялся также спустя 24, 48, 72 часа после моделирования острого панкреатита.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартного офисного пакета Microsoft Office XP и статистических программ для медико-биологических исследований «Biostatistica» (Statisticae Graffics Corp., USA), Uersion 4.03 Windows, на персональном компьютере (Pentium 4). Достоверность количественных признаков определялась критерием Стьюдента. Оценку статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок производили на уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты замеров Redox-потенциала у крыс с поверхности поджелудочной железы, тонкой кишки и печени представлены в таблицах 1 и 2.

В результате анализа морфологических изменений в тонкой кишке и печени установлено, что в процессе развития моделируемого острого панкреатита последовательно выделяются периоды с преобладанием отечных, геморрагических и некротических изменений панкреаса.

Светооптическая микроскопия ткани ПЖ в условиях энтеральной коррекции острого панкреатита спустя 24 часа наблюдения выявила сохранность ткани железы по сравнению с группой животных без коррекции

острого панкреатита. Обнаруживались отдельные небольшие очаги стеатонекроза, дистрофических и некротических изменений, очаговая воспалительная инфильтрация. Сохранялись достаточно отчетливые признаки нарушения микроциркуляции в виде отеков ацинусов и интерстиция, полнокровия сосудов, образования сладжей и микротромбов. Структура островков Лангерганса нарушалась незначительно и проявлялась тканевым отеком (рис. 1).

Изменения в стенке тонкой кишки характеризовались отеком, разрушением кишечных ворсинок, воспалительной инфильтрацией, дистрофическими и некробиотическими изменениями энтероцитов и эндотелия микрососудов (рис. 2).

Таблица 1. Замеры Redox-потенциала в динамике эксперимента у крыс после лапаротомии (Мв)

Орган	Время после лапаротомии		
	10 мин. n=42	30 мин. n=42	60 мин. n=42
печень	-73,2±0,05	-73,4±0,04	-75,4±0,05
панкреас	-64,4±0,02	-72,6±0,01	-75,1±0,04
тонкая кишка	-66,8±0,01	-73,2±0,02	-75,6±0,02

Таблица 2. Замеры Redox - потенциала в динамике эксперимента у крыс после релапаротомии (Мв)

Орган	Группа	Время после релапаротомии			
		12 часов n=42	24 часа n=29	48 часов n=17	72 часа n=17
печень	основная	-78,2±0,03	-78,8±0,05	-76,8±0,04	-77,1±0,05
	контрольная	-77,3±0,02	ext -118,9±0,01	ext	ext
панкреас	основная	-75,2±0,05	-76,2±0,05	-74,6±0,04	-74,4±0,05
	контрольная	-74,9±0,02	ext -121±0,04	ext	ext
тонкая кишка	основная	-79,2±0,02	-80,2±0,03	-77,8±0,02	76,7±0,03
	контрольная	-80,1±0,03	ext -116±0,02	ext	ext

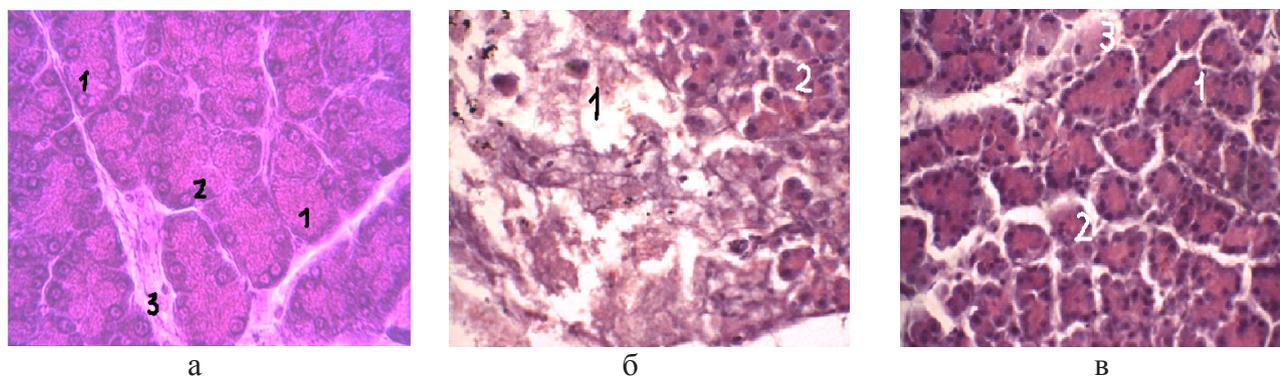


Рис. 1. Панкреас крысы. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. X200-360. 1а – в норме: 1 – панкреатические ацинусы; 2 – центрoацинoзная клетка; 3 – междольковая соединительная ткань; 1б – спустя 12 часов после моделирования ОП (контрольная группа): 1 – стеатонекрозы, 2 – сохраненная ткань ПЖ; 1в – спустя 24 часа после коррекции энтеральной недостаточности (экспериментальная группа): 1 – ацинусы, 2 – отек, 3 – дистрофические и некробиотические изменения

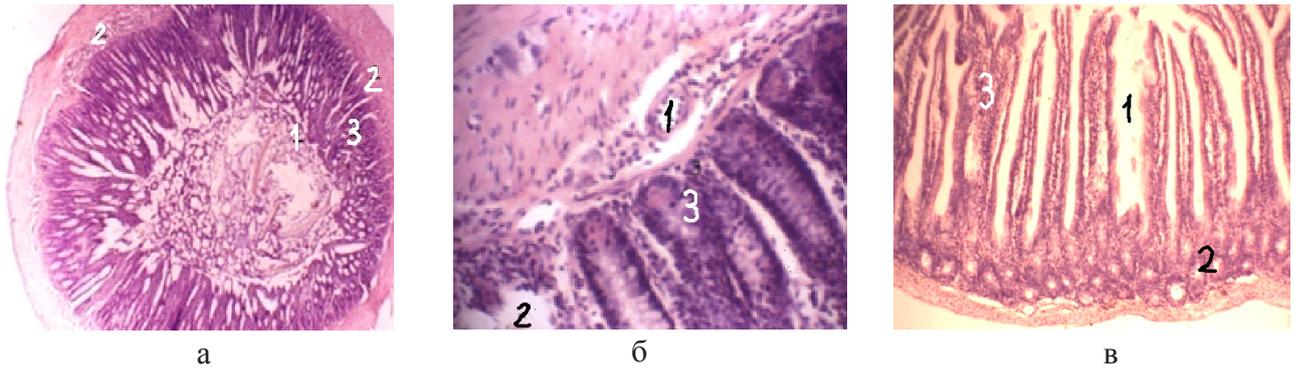


Рис. 2. Тонкая кишка крысы. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. X200-360. 2а – в норме:
1 – слизистая оболочка, 2 – мышечный слой, 3 – ворсинки; 2б – спустя 12 часов после моделирования ОП
(контрольная группа): 1 – разрушение ворсинок, 2 – воспалительная инфильтрация, 3 – отек; 2в – спустя 24
часа после коррекции энтеральной недостаточности (экспериментальная группа): 1 – деструкция ворсинок,
2 – воспалительная инфильтрация слизистой оболочки, 3 – явления отека

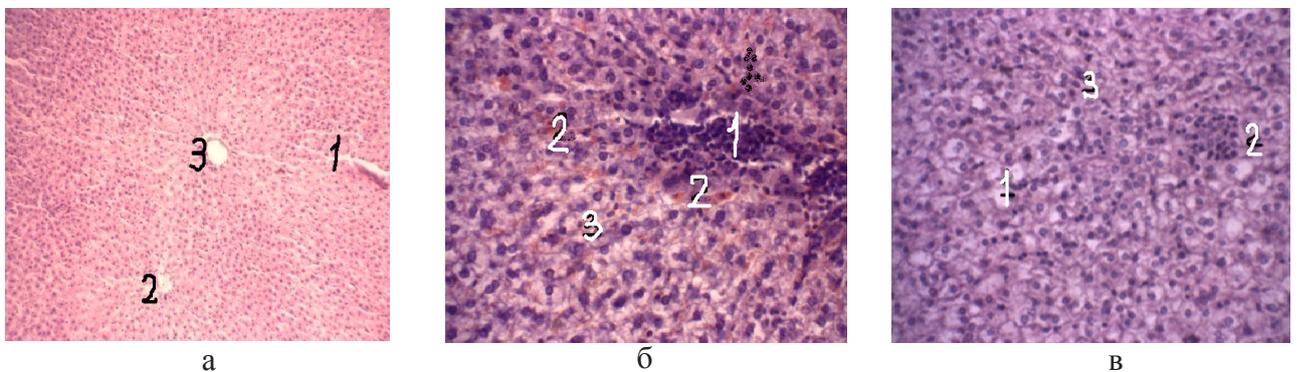


Рис. 3. Печень крысы. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. X100-360. 3а – в норме: 1 – печеночные балки,
2 – портальный тракт, 3 – центральная вена.; 3б – спустя 12 часов после моделирования ОП
(контрольная группа): 1 – воспалительный инфильтрат, 2 – полнокровие синусов,
3 – гидротическая дистрофия гепатоцита.; 3в – спустя 24 часов после коррекции энтеральной
недостаточности (экспериментальная группа): 1 – гепатоцит с явлениями дистрофии,
2 – воспалительный инфильтрат, 3 – двуядерный гепатоцит

После проведения раннего энтерального питания спустя 24 часа определялся незначительный отек тканей стенки тонкой кишки. Воспалительная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация умеренно выражена лишь в мышечном слое и в слизистой. Высота кишечных ворсинок меньше, чем в контрольной группе за счет частичного их разрушения. Определяются дистрофия и десквамация в энтероцитах, эндотелии гемокапилляров, которые по сравнению с контрольной группой имеют меньшую выраженность.

Для структурных изменений ткани печени была характерна дистрофия и некробиоз гепатоцитов, формирование воспалительных микроинфильтратов, в портальных трактах, печеночных долях наблюдались перипортальные «ступенчатые» некрозы (рис. 3).

Спустя 24 часа с начала раннего энтерального питания большинство синусов были расширены и содержали цепочки лимфоцитов; отмечается гиперплазия клеток Купфера. В печеночной ткани наблюдаются признаки

умеренного острого воспаления, в портальных трактах - умеренная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, в перипортальной зоне визуализируются одиночные «ступенчатые» некрозы; эндотелий портальных сосудов - с дистрофическими изменениями, отеком и десквамацией. Наблюдается умеренное количество двуядерных гепатоцитов, некоторые гепатоциты в состоянии жировой и гидротической дистрофии.

Применение 5% раствора глюкозы, введенного в зонд через еюностому, уменьшает летальность экспериментальных крыс на 50%. Морфологически уменьшалась выраженность патологических изменений в поджелудочной железе, тонкой кишке и печени по сравнению с животными, которые энтерально не получали раствор глюкозы.

Проведение раннего энтерального питания через микроеюностому уменьшило выраженность патологических изменений в ПЖ, тонкой кишке и печени, что подтверждается морфологическими исследованиями

и результатами замеров на поверхности этих органов Redox-потенциала.

Таким образом, анализируя результаты моделирования острого панкреатита с помощью введения желчи, в исследуемой ткани уже в первые часы выявляются признаки острой отечно-геморрагической формы воспаления поджелудочной железы. Повреждение ПЖ можно объяснить активирующим воздействием желчи на протео- и липолитические ферменты внутри ацинусов, и обструкцией протоков, что приводит к аутокаталитическому перевариванию железы. Можно предположить, что вследствие деструктивных изменений панкреатоцитов происходит выброс биологически активных веществ в кровь (ферменты, цитокины, токсины), что обуславливает хемотаксис нейтрофилов и гистиоцитов, нарушение микроциркуляции и приводит к вторичному повреждению паренхимы ПЖ.

Анализ результатов полученных данных показал, что острый панкреатит, моделируемый введением желчи в паренхиму поджелудочной железы, вызывает значительную летальность крыс (50-80%) и сопровождается значительными морфологическими изменениями в тонкой кишке и печени крыс. Морфологические изменения в тонкой кишке характеризуются отеком, разрушением кишечных ворсинок, воспалительной инфильтрацией, дистрофическими и некробиотическими изменениями энтероцитов и эндотелия сосудов. Для структурных изменений ткани печени характерны дистрофия и некробиоз гепатоцита, формирование воспалительного микроинфильтрата в портальных трактах, печеночных долях, перипортальные «ступенчатые» некрозы. Отмечалось усиление репаративных процессов в печени, что подтверждается увеличением двуядерных гепатоцитов. Применение охлажденного раствора глюкозы, введенной через зонд еюностомы, уменьшило летальность (до 12 ч наблюдения на 50%) экспериментальных животных, выраженность патологических изменений в поджелудочной железе, тонкой кишке и печени в сравнении с животными, которые на фоне моделируемого панкреатита не получали коррекции.

На основании полученных морфологических исследований, повреждения тонкой кишки при остром панкреатите, как и других органов панкреатодуоденальной зоны, связано с непосредственным повреждающим воздействием ферментов поджелудочной железы, опосредованным влиянием гиперферментемии, цитокинов и положительного хемотаксиса воспалительных клеток. Значительные морфологические изменения печени объясняются прямым влиянием активированных ферментов поджелудочной железы (трипсин, эластаза, химотрипсин, карбоксипептидаза, липаза), которые поступают в органы через портальную вену в значительных количествах.

Значимая роль в повреждении гепатоцитов принадлежит нарушению микроциркуляции, улучшение которой обусловлено влиянием глюкозы.

Выводы

1. Морфологические исследования выявили, что раннее энтеральное питание экспериментальных крыс через еюностому замедляет развитие патологических изменений в поджелудочной железе, тонкой кишке и печени, по сравнению с животными, которые на протяжении эксперимента его не получали.
2. Показатели редоксометрии при регистрации на органах брюшной полости (поджелудочная железа, тонкая кишка, печень) крыс при моделировании острого панкреатита указывают на позитивное влияние энтерального питания на ткани поджелудочной железы, тонкой кишки и печени, что подтверждается морфологическими данными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.А., Зайналов Б.М. Хирургическая тактика при инфицированном панкреонекрозе. Український журнал хірургії 2011; 2(11): 232-234.
2. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения). Анн. хир.гепатол. 2006; 11(1): 60-66.
3. Губергриц Н.Б. Новости европейской и мировой панкреатологии. По материалам 40-й встречи Европейского клуба панкреатологов, объединенной со встречей Международной ассоциации панкреатологов. Сучасна гастроентерологія 2008; 4(42): 102-105.
4. Криворучко И.А, Балака С.Н., Красносельский Н.В.. Диагностика инфекционных осложнений полостных образований поджелудочной железы при панкреатите. Клінічна хірургія 2011; 5: 29.
5. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С. и др. Протокол комплексного лечения деструктивного панкреатита на ранних стадиях заболевания. Хирургия 2009; 6: 4-9.
6. Allen J.W., Ali A., Wo J., Bumpous J.M., Sacchione R.N. Totally laparoscopic feeding jejunostomy. Surg Endosc. 2002; 16(12):1802-1805.
7. Andrea Kopp Lugli, Franco Carli, Linda Wykes. The importance of nutrition status assessment: the case of severe acute pancreatitis. Nutrition Reviews. 2007; 65: 329-337.
8. Babu B.I, Siriwardena A.K. Current status of minimally invasive necrosectomy for post-inflammatory pancreatic necrosis. HPB(Oxford.) 2009; 11(2): 96-102.
9. Bechien U., Wu M. Prognosis in acute pancreatitis. Canadian Medical Association or its licensors. 2011; 183(6):.673-677.
10. Besselink M.G., de Bruing M.T., Rutter J.P. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. Br.J.Surg. 2006; 7: 46-51.
11. Haney J.C., Pappas T.N. Necrotizing pancreatitis diagnosis and management. Surg. Clin. North. Am. 2007; 87(6): 1431-1446.

12. Han-Geurts I.J, Lim A., Stijnen T., Bonjer HJ. Laparoscopic feeding jejunostomy: a systematic review. Surg Endosc. 2005; 19(7):951-957.
13. Hans G. Bettina M Rau-Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. World J Gastroenterol. 2007; 14:13(38): 5043-5051.
14. Ilcyszyn A., El-Medani F., Gupta S. Laparoscopic feeding jejunostomy: Description of a modified technique with results. Surgeon 2012; 10(1): 59-62.
15. Kingsnorth A., Reilly O.D. Acute pancreatitis. British Medical Journal 2006; 352(7549): 1072-1076.
16. Marchiondo K. Acute Pancreatitis. MEDSURG Nursing. 2010; 19: 54-55.

SUMMARY

THE REDOX POTENTIALS AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PANCREAS, SMALL INTESTINES AND LIVER UNDER EARLY ENTERAL NUTRITION VIA MICRO-JEJUNOSTOMY IN MODELING OF ACUTE PANCREATITIS

Khatchapuridze G., Leonov V.

Sumy State University, Ukraine

The article investigates morphological changes in pancreas, liver, and small intestine after early enteral nutrition in Vistar rats after modeling of acute pancreatitis and creation of jejunostomy. Morphological changes and redox potential measurements show that early enteral nutrition via micro-

jejunostomy slows down the development of pathological processes in Vistar rats.

Keywords: experimental acute pancreatitis, early enteral nutrition, micro-jejunostomy, in Vistar rats.

РЕЗЮМЕ

REDOX-ПОТЕНЦИАЛЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ТОНКОЙ КИШКИ И ПЕЧЕНИ ПРИ РАННЕМ ЭНТЕРАЛЬНОМ ПИТАНИИ ЧЕРЕЗ МИКРОЕЮНОСТОМУ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Хачапуридзе Г.В., Леонов В.В.

Сумский государственный университет, Украина

В статье представлены морфологические данные, отражающие динамику изменений в поджелудочной железе, тонком кишечнике и печени при применении раннего энтерального питания после моделирования острого панкреатита с последующим формированием микроеюностомы. Ис-

пользование раннего энтерального питания через микроеюностому позволило замедлить развитие патологических процессов, что подтверждается морфологическим исследованием и измерениями Redox-потенциала указанных органов брюшной полости в течении эксперимента.

რეზიუმე

პანკრეასის, წვრილი ნაწლავის და ღვიძლის Redox-პოტენციალის მაჩვენებლები და მორფოლოგიური თავისებურებანი მიკროეიუნოსტომის გამოყენებით ადრეული ენტერული კვების პირობებში მოდელირებული მწვავე პანკრეატიტის დროს

გ. ხაჭაპურიძე, ვ. ლეონოვი

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია მონაცემები მოდელირებული მწვავე პანკრეატიტის დროს მიკროეიუნოსტომის მეშვეობით ადრეული ენტერული კვების პირობებში პანკრეასში, ღვიძლში და წვრილ ნაწლავში ცვლილებათა დინამიკის შესახებ.

ადრეული ენტერული კვება მიკროეიუნოსტომის გამოყენებით Vistar-ის ხაზის ვირთაგვებში იძლევა პათოლოგიური პროცესის განვითარების შემცირებას, რაც დასტურდება მორფოლოგიური ცვლილებების და Redox-პოტენციალის სიდიდების საფუძველზე.