

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 1 (250) Январь 2016

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 1 (250) 2016

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, PubMed and 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, PubMed 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 და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

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

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

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

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, III этаж, комната 313
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

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsy (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), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th 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

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

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 десяти и не более двадцати 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. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. 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.

6. 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.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

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 10 pages and not exceed the limit of 20 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. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. 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.

6. 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).

7. 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.

8. 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).

9. 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.

10. 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.

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 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. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

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

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

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

8. 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 ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

9. 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.

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

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:

Мелия Х.О., Кокаия Н.Д., Манджгаладзе М.Р. ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ.....	7
Gegenava Kh., Japaridze Sh., Sharashenidze N., Jalabadze G., Kevanishvili Z. EFFECT OF SMOKING ON TRASIENTLY EVOKED OTOACOUSTIC EMISSION	12
Azrumelashvili T., Mizandari M., Magalashvili D., Dundua T. IMAGING GUIDED PERCUTANEAL CORE BIOPSY OF THORACIC BONE AND SOFT TISSUE LESIONS – TECHNIQUE AND COMPLICATIONS.....	17
Azrumelashvili T., Mizandari M., Dundua T. IMAGING GUIDED PERCUTANEAL CORE BIOPSY OF PULMONARY AND PLEURAL MASSES – TECHNIQUE AND COMPLICATIONS	25
Tourli I.A., Langner D., Haroske G., Tchernev G., Lotti T., Wollina U. BASAL CELL CARCINOMA OF THE HEAD-AND-NECK REGION: A SINGLE CENTER ANALYSIS OF 1,750 TUMORS	33
Дунаева И.П., Дорош Е.Г., Земляницына О.В., Кравчун Н.А., Караченцев Ю.И. АДИПОНЕКТИН И НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	40
Джохадзе Т.А., Какауридзе Н.Г., Буадзе Т.Ж., Гаиозишвили М.Н., Лежава Т.А. ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ VKORC1 И CYP2C9 В ДВУХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ	46
Сизова Л.М., Коваль Т.И., Кайдашев И.П., Ильченко В.И., Дубинская Г.М. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ 4 И 7 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ.....	51
Синайко В.М., Коровина Л.Д. ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА КАК СПОСОБ КОРРЕКЦИИ МОТИВАЦИОННЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	56
Seleznova S., Zabara A., Mamuladze D. THE CURRENT PROBLEMS OF NONSPECIFIC BACK PAIN	61
Gluschenko N., Vasylyshyn Kh., Roschupkin A., Lekishvili S., Gladchenko O. THE CONTENT OF MICROELEMENTS IN BLOOD SERUM AND ERYTHROCYTES IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE I DEPENDING ON LEVEL OF GLYCEMIC CONTROL	66
Хочава М.А., Лашхи Е.А., Джохтаберидзе Т.Г., Шаламберидзе И.А. ЦЕФТРИАКСОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ХОЛЕЛИТИАЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)	72
Ильдербаева Г.О., Жетписбаев Б.А., Ильдербаев О.З., Талдыкбаев Ж.С., Бекеева С.А. ОБМЕННЫЙ ПРОЦЕСС ОРГАНИЗМА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА	76

Chighladze M., Dashniani M., Beselia G., Kruashvili L., Naneishvili T. SPATIAL MEMORY IMPAIRMENT AND HIPPOCAMPAL CELL LOSS INDUCED BY OKADAIC ACID (EXPERIMENTAL STUDY).....	83
Даулеткалиева Ж.А., Кулов Д.Б., Сергалиев Т.С., Сыздыков М.М., Абдрахманов К.Т. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ О СОЛИДАРНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СВОЕ ЗДОРОВЬЕ.....	87
Зурабашвили Д.З., Парулава Г.К., <u>Гвишиани З.Н.</u>, Шанидзе Л.А., Гаручава М.В. УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ НАФТАЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ТАБАЧНОМ ДЫМЕ	93
Berianidze K., Katsitadze A., Sanikidze T. ALTERATION OF OXIDATIVE METABOLISM AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS UNDER THE INFLUENCE OF UVA RADIATION IN WOMEN OF DIFFERENT AGES	97

НАУКА

ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Мелия Х.О., Кокаия Н.Д., Манджгаладзе М.Р.

Грузинский научно-исследовательский институт медицинской паразитологии
и тропической медицины им. С.С. Вирсаладзе, Тбилиси, Грузия

Эхинококкоз - паразитарное заболевание. Различают однокамерный хидатидоз и многокамерный альвеококкоз. В Грузии, в основном, на востоке страны распространен однокамерный эхинококкоз, вызываемый ленточным паразитом – *Echinococcus granulosus*. Хидатидозным эхинококкозом болеют лица, в желудочно-кишечный тракт которых попадают личинки из организма собаки или другого представителя семейства каниды. С учетом поражения отдельных органов ларвоцистами, на первом месте находится печень (50-80%), затем легкие (15-20%), в единичных случаях возможно поражение любого другого органа [1]. Радикальным методом лечения эхинококкоза является хирургический, а в послеоперационном периоде эффективна антипаразитарная противорецидивная терапия (альбендазол и его аналоги). Согласно литературным данным [3,5,10], до внедрения антипаразитарной противорецидивной терапии рецидив заболевания составлял 3-54%. После активного применения специфической антипаразитарной терапии показатель рецидива составил 15-20%. По данным Алперовича Б.И. [2], наблюдается тенденция заметного снижения данного показателя.

Целью исследования явилось выявление особенностей ультразвуковых характеристик печени у пациентов с эхинококкозом, которым была проведена антипаразитарная противорецидивная терапия в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Изучен послеоперационный период 50 больных эхинококкозом, леченных в НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. С.С. Вирсаладзе в 2013-2014 гг. Мониторинг проводился в течение одного года. Возраст больных составил от 9 до 75 лет, среди них 30 (60%) - представители женского пола, 20 (40%) – мужского; 29 (58%) были жители сельской местности, 21 (42%) – города, из них 10 (47,6%) пациентов проживали в Тбилиси. Эхинококкэктомия у 43 (86%) пациентов проведена методом лапаротомии, у 6 (12%) - методом лапароскопии, у одного (2%) - транскутанеальным дренированием паразита.

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном периоде ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из основных критериев оценки состояния больного и динамики болезни. УЗИ проводилось в пять этапов: первый этап проведен до начала специфичес-

кой терапии, во время первого амбулаторного визита после эхинококкэктомии и извлечения дренажной трубки. На этом этапе при УЗИ у 50 (100%) пациентов эхоархитектоника печеночной ткани соответствовала возрастному показателю нормы, показатели размера печени лоцировались умеренной гепатомегалией, что касается очаговых изменений – только у 36 (72%) больных выявлена послеоперационная киста (эхограмма 1). У 14 (28%) пациентов печеночная ткань визуализировалась без очаговых изменений с неравномерным распределением ультразвука. Необходимо отметить, что в единичных случаях для проведения противорецидивной терапии пациенты обращались с опозданием на 2-3 месяца либо после проведения неполного курса антипаразитарной терапии.

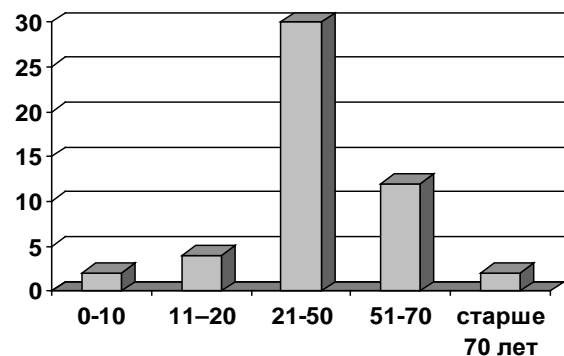


Рис. 1. Возрастной показатель пациентов

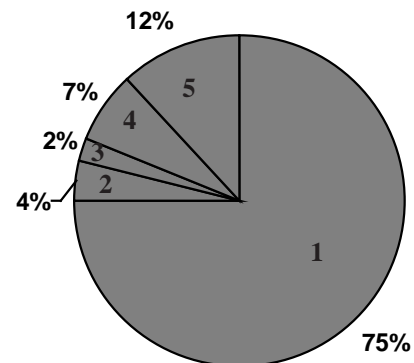


Рис. 2. Локализация эхинококка в организме пациентов

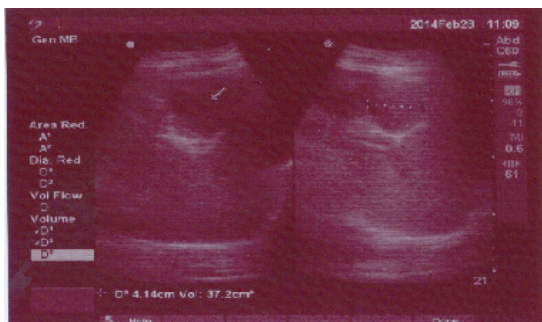
1 - эхинококкоз печени (75%), 2 - эхинококкоз печени и селезенки (4%), 3 - эхинококкоз печени, селезенки, большого сальника (2%), 4 - эхинококкоз печени и легких (7%), 5 - лопнувший эхинококк (12%)

Второй этап исследования проведен спустя 3 месяца после первого. На этом этапе эхоархитектоника печени не отличалась от данных I этапа исследования: у 47 (94%) пациентов выявлена умеренная гепатомегалия, у 3 (6%) - выраженная гепатомегалия и токсический гепатит, который развился вследствие прерывания больными противорецидивной терапии. Очаговые изменения печени – киста лоцировалась у 36 (72%) пациентов (эхограмма 2). Положительная динамика течения послеоперационного периода установлена у 34 (94,5%) пациентов, у которых размеры кистозного включения уменьшились; у 2 (5,5%) - без динамики (эхограмма 6).

Третий этап исследования проведен спустя 6 месяцев после первого визита. На этом этапе при УЗИ у всех больных выявлена неоднородная структура эхоархитектоники печеночной ткани с неравномерным распределением ультразвука и умеренной гепатомегалией. Очаговые изменения печени: кистозные включения, с положительной динамикой течения послеоперационного периода установлены у 34 (68%) пациентов, в 2 (4%) случаях обнаружено увеличение размерных показателей кисты. У одного (2%) пациента выявлена постоперационная киста с последующим септическим осложнением, у одного (2%) - кистозное включение, которое на предыдущих этапах УЗИ не обнаружено (эхограммы 3,7,8, соответственно). У 12 (24%) пациентов в паренхиме печеночной ткани очаговые изменения не выявлены.



Эхограмма 1. Пациент А.Н. I этап исследования. Паренхима печени, правая доля, послеоперационная киста



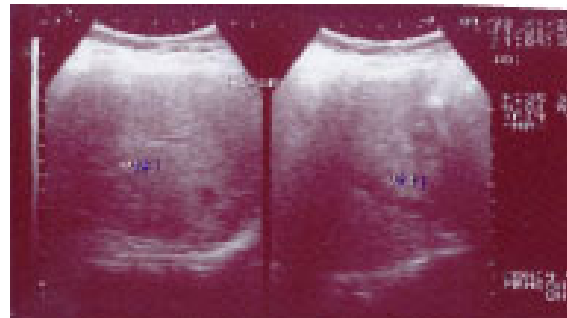
Эхограмма 3. Пациент А.Н. III этап исследования. Паренхима печени, правая доля, послеоперационная киста (положительная динамика)

IV этап исследования проведен спустя 9 месяцев после первого обращения. На этом этапе у всех пациентов, участвующих в мониторинге, эхоархитектоника печеночной ткани была неоднородной структуры, с неравномерным распределением эхосигналов. Что касается размеров печени, умеренная гепатомегалия лоцировалась у 48 (96%) пациентов, у 2 (4%) выявлена резко выраженная гепатомегалия. Очаговые изменения печени – послеоперационная киста с положительной динамикой установлена у 34 (68%) пациентов (эхограмма 4), у 2 (4%) больных выявленная на III этапе увеличенная киста еще более увеличилась в размерах (эхограмма 9), у 1 (2%) пациента в паренхиме печени на предыдущем этапе впервые выявленная киста осложнилась абсцессом печени. У одного (2%) - на III этапе также впервые выявленное кистозное включение было увеличено. У 12 (24%) пациентов в паренхиме печеночной ткани очаговые изменения не выявлены.

V этап исследования проводился спустя 12 месяцев после первого обращения. На этом этапе исследование проведено у 42 (100%) больных, выявлена эхоархитектоника неоднородной структуры и экзогенности и умеренная гепатомегалия печени; очаговые изменения печени – размеры послеоперационной кисты были значительно уменьшены т.е. положительная динамика определена у 34 (80,95%) пациента. У 8 (19,1%) пациентов эхоархитектоника печеночной ткани была неоднородной структуры с неоднородным распределением ультразвука, без очаговых изменений.



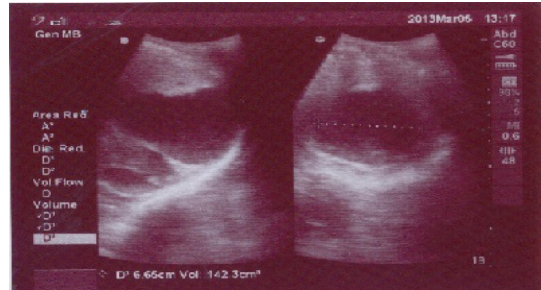
Эхограмма 2. Пациент А.Н. II этап исследования. Паренхима печени, правая доля, послеоперационная киста



Эхограмма 4. Пациент А.Н. V этап исследования. Паренхима печени, правая доля (положительная динамика)



Эхограмма 5. Пациент Б.Г. I этап исследования. Паренхима печени, правая доля, послеоперационная киста



Эхограмма 6. Пациент Б.Г. II этап исследования. Паренхима печени, правая доля. Септическое осложнение послеоперац. кисты (отрицательная



Эхограмма 7. Пациент Б.Г. III этап исследования. Паренхима печени VII-VIII сегменты. Послеоперационная киста обнаружена спустя 6 мес. после первичного обращения (отрицательная



Эхограмма 8. Пациент Б.Г. IV этап исследования. Паренхима печени VII-VIII сегменты. Послеоперационная киста обнаружена спустя 6 мес. после первичного обращения (отрицательная



Эхограмма 9. Пациент Б.Г. V этап исследования. Паренхима печени VIII сегмент. Послеоперационная киста, обнаруженная на IV этапе увеличилась в размерах (отрицательная динамика)



Эхограмма 10. Пациент Д.З. II этап исследования. Паренхима печени, правая доля (положительная динамика)



Эхограмма 11. Пациент Д.З. IV этап исследования. Паренхима печени, правая доля (положительная динамика)

Эхинококкоз является тяжелым паразитарным заболеванием, распространен в эндемических районах многих стран мира и по сей день остается серьезной медицинской проблемой. В последнее время отмечается тенденция роста заболевания не только среди лиц, занимающихся животноводством, но и среди городского населения [1]. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении эхинококкоза в настоящее время частота рецидивов этого заболевания остается достаточно высокой [2-5,10]. До сегодняшнего дня не найдено окончательного решения проблемы ранней диагностики рецидивов эхинококкоза, что обусловлено длительным сохранением положительных серологических реакций после завершения операции и существенными морфологическими изменениями в органах, затрудняющих интерпретацию данных инструментальных исследований [6]. Анализ причин рецидива эхинококкоза после хирургического лечения выявил их многообразие, начиная от течения самого заболевания и заканчивая врачебной тактикой на этапе диагностики, лечения и последующего наблюдения за больными [2,8,10]. В зависимости от хирургического подхода при эхинококкэктомии может быть выполнено полное или частичное удаление хитиновой оболочки, что в большинстве случаев и предопределяет течение послеоперационного периода и сроки выздоровления пациента [4,7,14].

С нашей точки зрения, исследования, проводимые в данном направлении, являются актуальными, поскольку позволяют не только выявить объективные критерии развития рецидива эхинококкоза, но и оптимизировать объем обследования и лечения эхинококкоза на этапах первичного обращения и последующего наблюдения [9,11-13]. Необходимо отметить, что по сей день не разработаны единые критерии, позволяющие прогнозировать риск развития рецидива заболевания; имеющиеся литературные данные весьма противоречивы.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. В период мониторинга у 94,5% больных выявлена положительная динамика течения заболевания, у 5% установлен токсический гепатит с септическим осложнением, у 0,5% - рецидив заболевания.
2. Так как у всех пациентов зооархитектоника паренхимы печени характеризовалась неоднородной структурой и неравномерным распространением экосигналов, имеется большая вероятность того, что данные изменения являются показателем развития соединительной ткани в печени, что ставит перед необходимостью проведения дальнейших исследований.
3. Контроль и наблюдение больных эхинококкозом в пост-операционном периоде с соответствующей

противорецидивной антипаразитарной терапией необходимо проводить на протяжении 1-5 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. კ. მეშველიანი. “ერთკამერიანი ექინოკოკოზი”. ადამიანის ადგილობრივი და შემოტანილი ჰელმინთოზები საქართველოში. კრებულო. თბილისი: 2005; 67-78.
2. Альперович Б.И. Хирургия печени. М.:ГЭОТАР Медиа; 2010: 352.
3. Бессонов А.С. и соавт. Профилактика рецидива после хирургического лечения эхинококкоза печени. www.referun.com/n/profilaktika-retsidiva-posle-hirurgicheskogo-lecheniya-ehinokokkoza-pecheni. Updated: 12.01.2016
4. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Назаренко Н.А. Радикальные операции при первичном и резидуальном эхинококкозе печени. *Анналы хирургической гепатологии* 2011;
5. Гальперин Э.И. и соавт. Профилактика рецидива после хирургического лечения эхинококкоза печени. www.referun.com/n/profilaktika-retsidiva-posle-hirurgicheskogo-lecheniya-ehinokokkoza-pecheni. Updated: 12.01.2016.
6. Кулаков А.В., Карсонова М.И., Черноусов А.Д. Особенности гуморального антибактериального иммунитета у больных эхинококкозом. *Ж. Иммунология* 2000; 4: 62-64.
7. Лотов А.Н., Черная Н.Р., Бугаев С.А. и соавт. Сберегающая хирургия при эхинококкозе печени. *Анналы хирургической гепатологии* 2011; 16(4): 25-33.
8. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Акбаров М.М., Махмудов У.М., Бабаджанов А.Х. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии* 2011; 16(4): 11-18.
9. Стреляева А.В., Мамышева Н.О., Абдиев Ф.Т., Сагиева А.Т., Юсупова Ф.Ш., Садыков В.М., Мухитдинов Ш.М., Вахидова А.М. Функциональное состояние печени и патогенетическая терапия при эхинококкозе. *Издание: Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2013; 16(4): 19-24.
10. Шевченко Ю.Л., Харнас С.С., Мусаев Г.Х. и соавт. Противорецидивная терапия в хирургическом лечении больных эхинококкозом печени. *Анналы хирургии* 2007; 5: 35-3.
11. Birlutiu V., Birlutiu M. The management of abdominal hydatidosis after the rupture of a pancreatic hydatid cyst: a case report. *Journal of medical Case Report* 2015; 9: 27.
12. Brunetti E., Cunha B.A. Echinococcosis Hydatid Cyst Treatment & Management. Updated: Apr 08,2015.
13. Brunetti E., Kern P., Vuitton DA., Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010 Art. 114(1):1-16.
14. Vuitton D.A. Anti-parasite treatment for alveolar echinococcosis. 62nd Annual Meeting November 13-17,2013. *Echino world website*.

SUMMARY

ULTRASOUND MONITORING FEATURES OF POSTOPERATIVE HEPATIC ECHINOCOCCOSIS

Melia Kh., Kokaia N., Manjgaladze M.

S. Virsaladze Research Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to investigate ultrasound features (US) of liver after post operative anti-parasite recurrence treatment of patients with echinococcosis. The clinical analyses of 50 patients were carried out. It was concluded that the use of ultrasound can provide valuable data to the clinician to assess and monitor anti parasitic therapy echinococcosis of liver in post operative period.

During the monitoring the positive dynamics of disease was observed in 94,5% of cases, in 5% of cases toxic hepatitis with septic complication was diagnosed, and in 0,5% of cases the disease recurrence was revealed. Ultrasound semiotics of liver after post operative anti-parasite recurrence treatment of patients with echinococcosis was presented. Control and monitoring of patients in the postoperative period echinococcosis with appropriate antirelapse anti-parasitic therapy should be held not less than 1-5 years.

Keywords: echinococcosis, ultrasound semiotics of liver.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Мелия Х.О., Кокаия Н.Д., Манджгаладзе М.Р.

Грузинский научно-исследовательский институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. С.С. Вирсаладзе, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось выявление особенностей ультразвуковых характеристик печени у пациентов с эхинококкозом, которым была проведена антипаразитарная противорецидивная терапия в послеоперационном периоде. Изучен послеоперационный период 50 больных эхинококкозом, леченных в НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. С.С. Вирсаладзе в 2013-2014 гг. В послеоперационном периоде ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из основных

критериев оценки состояния больного и динамики болезни. В период мониторинга у 94,5% больных выявлена положительная динамика течения заболевания, у 5% установлен токсический гепатит с септическим осложнением, у 0,5% - рецидив заболевания. Представлена ультразвуковая семиотика печени больных эхинококкозом в послеоперационном периоде с соответствующей противорецидивной антипаразитарной терапией. Контроль и наблюдение больных эхинококкозом в послеоперационном периоде с соответствующей противорецидивной антипаразитарной терапией необходимо проводить на протяжении 1-5 лет.

რეზიუმე

ღვიძლის ექინოკოკოზის ოპერაციის შემდგომი პერიოდის მონიტორინგის ულტრაბგერითი თავისებურებანი

ხ. მელია ნ. კოკაია, მ. მანჯგალაძე

ს.ს. ვირსალაძის სახ. სამედიცინო პარაზიტოლოგიისა და ტროპიკული მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ექინოკოკოზის ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ პერიოდში რეციდივისაწინააღმდეგო ანტიპარაზიტული (ალბენდაზოლი) თერაპია მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს. დაკვირვება მიმდინარეობდა 50 ექინოკოკოზით ავადმყოფზე. მეთვალყურეობის პერიოდი მოიცავდა 2013-2014 წწ. ოპერაციის შემდგომ პერიოდში პაციენტის მდგომარეობის და დაავადების დინამიკის განსაზღვრის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან კრიტერიუმს წარმოადგენს ულტრაბგერითი გამოკვლევა (უბგ). ავადმყოფებს უბგ ჩაუტარდა 5-ჯერ. ღვიძლის ექინოკოკოზის ოპერაციის შემდგომ პერიოდში რეციდივისაწინააღმდეგო ანტიპარაზიტული თერაპიის შედეგად ავადმყოფთა 94,5%-ს დაუდგინდა დაავადების მიმდინარეობის დადებითი დინამიკა, 5%-ს - ტოქსიკური პეპატიტი და ოპერაციის შემდგომი კისტური ჩანართი სეპტიკური გართულებით, ხოლო 0,5%-ს - დაავადების რეციდივი. მონიტორინგში მონაწილე ყველა ავადმყოფთა ღვიძლის პარენქიმის ექოარქიტექტონიკა ხასიათდებოდა არაერთგვაროვანი სტრუქტურით და ექოსიგნალების არათანაბარი განაწილებით, რაც, დიდი ალბათობით, მიუთითებს ღვიძლში შემავრთუბელი ქსოვილის განვითარებაზე და ცალკე შესწავლის საგანს წარმოადგენს. ღვიძლის ექინოკოკოზის გამო ნაოპერაციები პაციენტების რეაბილიტაციის პერიოდი, რეციდივის მონიტორინგის მიზნით, უნდა მოიცავდეს 1-5 წელს.

EFFECT OF SMOKING ON TRANSIENTLY EVOKED OTOACOUSTIC EMISSION

¹Gegenava Kh., ²Japaridze Sh., ³Sharashenidze N., ²Jalabadze G., ¹Kevanishvili Z.

¹National Center of Audiology; ²National Centre of Otorhinolaryngology;
³Simon Khechinashvili University Clinic; Tbilisi, Georgia

Evoked otoacoustic emissions, EOAEs, are proved to be sounds aroused in response to external acoustic stimulus by the cochlear outer hair cells. Standard auditory thresholds are achieved by normal inner ear mechanisms, particularly by healthy hairing receptors, functioning in an accord with the stimulus parameters. When the cochlear action loses the ordinary performance aptitudes, the thresholds are worsened. Transiently evoked otoacoustic emissions, TEOAEs, are the most clinically utilized EOAEs. TEOAEs are detectable in 98% of people with normal hearing, regardless of age or sex, while two ears of any individual produce similar TEOAEs waveforms [11].

Signals applied for TEOAE generation are click or tone pips. TEOAEs in response to clicks consists of nonlinear, frequency-filtered delayed stimulus echo [11]. The normal ears typically several regions of strong TEOAEs within the region of 0.4-6-KHz frequencies that being helpful for audiogram prediction in tested subjects. Cochlear areas of functioning of normal and abnormal outer hair cells can be supposed just by TEOAE patterns recorded. Currently there are no universally accepted approaches for objective judgement of TEOAE presence and for its distinction from the background noise [10]. The TEOAE registration equipment has to provide measures of signal magnitude and of background noise while of a signal-noise ration also the latter designating both qualities above.

There are data about some conditions reflecting on TEOAEs: the external- and middle ear states as well as the age, gender, and race factors [2,6,7]. Gender is a particular feature in TEOAEs measurements, at least in audiometrically normal adults. TEOAE magnitude is as a rule greater in females than in males [11]. In any event, the documented gender difference argues for normative statistics for females and males separately, at least for population of young adults.

The objective of the presented study was the comparison of TEOAE magnitudes in cigarette smokers and nonsmokers. The TEOAE occurrence and characteristics in individuals of both samples with audiometrically proved hearing losses and in those without were also specifically examined.

Material and methods. 30 smokers and 30 nonsmokers within the age range of 30-59 years were involved in the present study. Research was conducted at *National Centre of Otorhinolaryngology* and *National Center of Audiology*. The data were collected from October 2013 to February 2014.

Transient evoked otoacoustic emissions were recorded in both ears of 30 smokers subjects and 30 nonsmokers.

OAEs were performed to each subject by Madsen Capella's-OAE/middle ear analyzer-GN Otometrics, (Denmark) in all groups.

TEOAE is acquired by a probe that consists of a speaker and a microphone. Click stimuli are delivered to the ear by the TEOAE probe in an occluded ear canal to produce recordable sound pressure up to a frequency of 6 kHz.

TEOAEs were recorded in an acoustic booth with a USB device. Type of stimulus was non-linear pulse width 80 μ sec. TOAEs were analyzed at 1000 to 5000 Hz s (1000, 2000, 3000, 4000 and 5000 Hz); Intensity of the stimulus was 80 dB. Non-linear "Fast Screen-mode" click stimuli were used. The signal-to-noise ratio was at least 6 dB.

Otoacoustic emissions are small in amplitude; to record them, Capella uses a very sensitive microphone inside the probe. Due to the sensitivity of the recording microphone, ambient noise and noise generated by the patient such as talking, coughing and crying were avoided.

The presence of a TEOA response was primarily determined by analyzing different parameters: mean amplitude of the records were used for summation of the results.

After filling the informed consent persons were divided into two groups: group 1 included 30 smokers (mean age 43.7 ± 10.2 years), group 2 included 30 nonsmokers (mean age 43.5 ± 10.4 years). In both groups the study excluded the following criteria: subjective hearing problems, history of ear surgery, history of recurrent upper respiratory tract infections, acute upper respiratory tract infection at time of examination, abnormal appearance of tympanic membrane. All subjects did not take any drugs that were thought to affect hearing or OAE amplitude.

All persons completed a questionnaire including questions about their age and smoking status. Smoking was ascertained based on the number of cigarettes per day and duration of smoking (in years). To investigate dosage effects, we estimated the total number of packs in years. Total pack-years smoked were defined as the number of cigarettes smoked per day divided by 20 cigarettes per pack, then multiplied by the number of years of smoking. The inclusion criterion in smokers group was a cigarette smoking habit during 5 years at least 10 cigarettes per day.

After OAE testing each subject was performed routine pure-tone audiometry and tympanometry. Pure tone audiometry was tested in both ears of all subjects at octave intervals from 250 Hz to 8 KHz. All ears included in this study had pure-tone thresholds of 25 dB HL or less at all frequencies tested. Tympanometric measurements in all (120 ears) groups confirmed an (A-type) of tympanogram curve.

Obtained results were statistically treated by the student's t-distribution. For minimal level of significance was taken $p < 0,05$.

Results and their discussion. According to our results (Table 1) 76,6% (23 persons) of group 1 (smokers) had marked different level decrease in TEOAE amplitude, in 23,4% (7 persons) TEOAE amplitudes heights were normal (Fig. 1).

Regarding group 2 (non-smokers) - 3,33% (1 person) marked decreased TEOAE amplitudes, 96,67% (29 persons) – TEOAE amplitudes heights were normal (Fig. 1).

Audiographic measurements were performed to all persons after TEOAE. as shown on Table 2 and Fig.2, 28 persons (93,3%) in group 1 had normal audiogram ($P < 0,01$), increased thresholds on pure tone audiometry marked in 2 persons (6,7%) ($P < 0,01$). As for group 2 – 29 persons (96,67%) had normal audiograms ($P < 0,005$), 1 persons (3,33%) – abnormal one ($P < 0,5$).

Our results show, that all subjects with normal TEOAEs in both groups had normal audiograms. 1 person of group 2 with nonsignificant decreased amplitude of TEOAEs ($P < 0,5$) had normal audiogram also.

The main difference between TEOAEs and audiographic data was in smokers group: 21 smokers out of 23 with depressed TEOAEs mean amplitudes had normal audiograms ($P < 0,01$). it means, that 91,3% ($P < 0,01$) of smokers with normal audiogram have starting stage of hearing problems.

It's logic, that in persons with normal height of amplitude (TEOAE) in both groups had normal hearing thresholds on pure tone audiometry. The fact, that the persons with augmentation of the thresholds of pure tone audiometry at the same time have decreased height of amplitude, seems logic also. As for 21 subjects of group 1, who apparently had no any personal complaints or subjective audiometric (tympanometric, pure tone audiometric) hearing loss (pure tone audiometry didn't show augmentation of the thresholds), the TEOAE method revealed depressed TEOAE amplitude in all frequencies, indicating the declined sensitivity of cochlear apparatus.

Based on the above mentioned results we suppose:
- smoking has significant influence on hearing function, especially on cochlear apparatus.
- TEOAE, as a sensitive method can be used for very early detection of hearing loss, even when there are neither any subjective complains nor some changes on audiogram.

TEOAEs are present in ears with normal cochlear ear function and typically are absent or reduced in ears with cochlear and/or disorders of even mild degree.

The middle ear efficiently provides coupling between the tympanic membrane and the stapes with the analogy of

Table 1. Data of TEOAEs in smokers and nonsmokers

	TEOAE - decreased	TEOAE - normal
Group 1 (n= 30)	23 (76,6%) ($p < 0,01$)	7 (23,4%) ($p < 0,01$)
Group2 (n=30)	1 (3,33%) ($p < 0,05$)	29 (96,67%) ($p < 0,05$)

Table 2. Results of audiographic measurements in group 1 and 2

	Audiograms - normal	Audiograms – altered
Group 1 (n= 30)	28 (93,3%) ($P < 0,01$)	2(6,7%) ($P < 0,01$)
Group2 (n=30)	29(96,67%) ($P < 0,005$)	1 (3,33%) ($P < 0,5$)

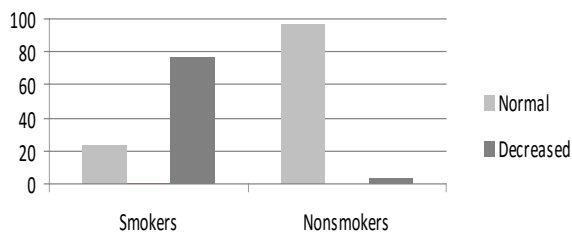


Fig. 1. Percentage of smoker and non-smoker tested subjects with normal and decreased TEOAE amplitudes

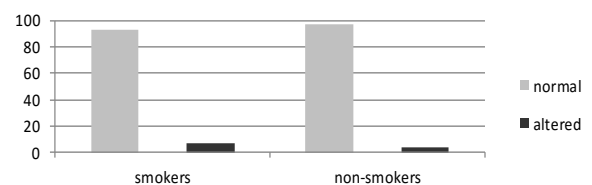


Fig. 2. Percentage of smoker and nonsmoker tested subjects with normal and altered pure tone audiograms

a bidirectional horn that both enhances hearing as well as amplifying sound in the reverse direction [13]. Thus, sound generated by the cochlea returns to the ear canal as TEOAE, amplified by the ossicles, with a latency of 1 millisecond. TEOAEs are typically recorded by a microphone in a time window following each click stimulus. TEOAEs are formed as a result of the active process of the cochlea. Measurable TEOAEs are caused by the energy diverted from the primary hearing process, the pressure difference created by the transmission of energy back to the cochlea, and the amplification of acoustic energy through the middle ear. The source of this energy working in reverse is believed to be the electromotility of the outer hair cells, which has been indirectly measured via TEOAEs. This active process is also known as the active “cochlear amplifier” [13].

Thus, TEOAEs (Transient Evoked Otoacoustic Emissions) are responses generated by the cochlea to brief acoustic signals such as clicks or tone bursts. It has been suggested that they may be particularly well-suited to detection of cochlear disorders.

Our results show that smokers cochlear function is poor than nonsmokers, supposedly it is related to the negative influence of smoking on hearing function.

According to the scientific literature, there is no direct evidence for the mechanisms of damage to the auditory system associated with cigarette smoke exposure.

Although the link between cigarette smoking and peripheral hearing loss was established over 40 years ago, information on the effects of smoking at the cochlear and auditory central nervous system levels is still under investigation. Work on otoacoustic emissions and several tests designed to tap into structural and functional aspects of the auditory central nervous system indicate that not only are the outer hair cells of the cochlea susceptible to damage, but that smoking may affect many aspects of central auditory processing .

One study measured transiently evoked OAEs (TEOAEs) in newborns with a maternal history of cigarette smoking during pregnancy [8]. Recordings were obtained 24-48 hours after birth from 50 males and 50 females who experienced prenatal exposure to cigarette smoking and were compared to an age- and gender-matched control group of babies without a history of maternal smoking. Results showed a significant decline in the mean TEOAE response amplitude in babies exposed to high levels of smoking compared to the control group of babies, plus a significant reduction in TEOAE amplitude at 4 kHz in all exposure groups compared to the control group. Thus, cigarette

smoking is detrimental to the developing cochlea, and the effects of cigarette exposure are already apparent and assessable at birth.

However, different putative mechanisms may play a role in the manifestations of auditory problems associated with nicotine exposure.

One of the mechanisms may be related to hypoxia – Albuquerque et al. showed influence of smoking on the fetus and reported that both nicotine and carbon monoxide in cigarette smoke have been shown to reduce the oxygen supply especially to fetal tissue by restricting utero-placental blood flow [3,4,8]. Moreover, there may be direct intake of nicotine by the fetus, since nicotine can easily cross the placenta, potentially increasing fetal nicotine plasma levels by up to 15% and amniotic fluid levels by up to 54% in the mid trimester [8]. Thus, nicotine-induced vasospasms and carbon monoxide may deplete oxygen levels to the cochlea [4,8]. In older individuals nicotine induced vasospasms as well as atherosclerotic damage may play a role in hypoxic damage to the cochlea and even spiral ganglion cells [1].

The other mechanism may pertain to the interaction between nicotine and nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) within the auditory system. Nicotine binds to nAChRs that normally modulate the effects of a neurotransmitter acetylcholine. Since neurotransmitters function as chemical message carriers facilitating communication between cells by binding to the receptors on the cell surface, loss or damage of the receptors in essence would eliminate the modulatory influences of the receptors. There is now evidence that nAChRs are critical components of the auditory pathway, from the cochlea to the temporal lobe, and the descending auditory pathway [4,9,10]. Moreover, emerging data indicates that prenatal exposure to nicotine or chronic nicotine use during adolescence damages the nAChR binding sites, producing cognitive impairments in the auditory and visual modalities [5].

To conclude, study of Smoking effect on hearing function is a serious global problem. Considering the fact, that according to the data of WHO (European tobacco control status report 2014) Georgia is one of the smoker countries throughout the Europe [12], the received results are very important. On the other hand, in order to understand the effects of smoking on the auditory system, more studies need to be performed.

Limitations: The main limitation of our study were the age and sex range of our subjects. We suggest further study included different ages (30-35, 36-40....) and different sex (males, females) that will give us a complete picture to the effect of smoking on TEOAEs.

REFERENCES

1. Abdel-Hafez A.M.M., Elgayar S.A.M., Husain O.A., Thabet H.S.A. Effect of nicotine on the structure of cochlea of guinea pigs. *Anat Cell Biol.* 2014; 47(3):162–170.
2. Burke S. M., Menks W.M., Cohen-Kettenis P.T., Klink D.T., Bakker J. Click-Evoked Otoacoustic Emissions in Children and Adolescents with Gender Identity Disorder. *Arc.Sex. Behav.* 2014; 43(8): 1515-1523.
3. Durante A.S., Ibidi S.M., Lotufo J.P., Carvallo R.M.M. Maternal smoking during pregnancy: Impact on otoacoustic emissions in neonates. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2011;75:1093–1098.
4. Elgoyhen A.B., Katz E. The efferent medial olivocochlear-hair cell synapse. *J Physiol Paris* 2012; 106(1-2): 47-56.
5. Goriounova N.A., Mansvelter H.D. Short- and Long-Term Consequences of Nicotine Exposure during Adolescence for Prefrontal Cortex Neuronal Network Function. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(12): 120-123.
6. Jedrzejczak W.W., Koziel M., Kochanek K., Skarzynski H. Otoacoustic Emissions in Smoking and Nonsmoking Young Adults. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2015; 8(4): 303–311.
7. Jedrzejczak W.W., Pilka E., Skarzynski P.H., Olszewski L., Skarzynski H. Tone burst evoked otoacoustic emissions in different age-groups of schoolchildren. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(8):1310-1315.
8. Krol M., Florek E., Piekoszewski W., Bokiniac R., Kornacka M.K. The impact of intrauterine tobacco exposure on the cerebral mass of the neonate based on the measurement of head circumference. *Brain Behav.* 2012; 2(3): 243–248.
9. Roux I., Wersinger E., McIntosh J.M., Fuchs P.A., Glowatzki E. Onset of cholinergic efferent synaptic function in sensory hair cells of the rat cochlea. *J Neurosci.* 2011; 31(42): 15092–15101.
10. Salina H., Abdullah A., Mukari S.Z., Azmi M.T. Effects of background noise on recording of portable transient-evoked otoacoustic emission in newborn hearing screening. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(4):495–499.
11. Vinay. Effect of smoking on transient evoked otoacoustic emissions and contralateral suppression. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37(3): 299-302.
12. www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2014/european-tobacco-control-status-report-2014.
13. Wan E. Automatic Detection of selective auditory attention via transient evoked otoacoustic emissions, A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Master of Applied Science, 2013. https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/35701/1/Wan_Eric_201306_MASc_thesis.pdf

SUMMARY

EFFECT OF SMOKING ON TRANSIENTLY EVOKED OTOACOUSTIC EMISSION

¹Gegenava Kh., ²Japaridze Sh., ³Sharashenidze N., ²Jalabadze G., ¹Kevanishvili Z.

¹National Center of Audiology; ²National Centre of Otorhinolaryngology;
³Simon Khechinashvili University Clinic; Tbilisi, Georgia

Evoked otoacoustic emissions, EOAEs, are proved to be sounds aroused in response to external acoustic stimulus by the cochlear outer hair cells. Transiently evoked otoacoustic emissions, TEOAEs, are the most clinically utilized EOAEs. TEOAEs are detectable in 98% of people with normal hearing, regardless of age or sex, while two ears of any individual produce similar TEOAEs waveforms.

The objective of the presented study was the comparison of TEOAE magnitudes in cigarette smokers and nonsmokers. The TEOAE occurrence and characteristics in individuals of both samples with audiometrically proved hearing losses and in those without were also specifically examined.

30 smokers and 30 nonsmokers within the age range of 30-59 years were involved in the present study after informed consent.

OAEs were performed to each subject by Madsen Capella's-OAE/middle ear analyzer-GN Otometrics, (Denmark). After OAE testing each subject was performed routine pure-tone audiometry and tympanometry. Obtained results were statistically treated by the student's t-distribution. According to our results 76.6% of smokers and 3.33% of nonsmokers had marked different level decrease in TEOAE amplitude. Audiographic measurements showed altered audiogram in 6.7% of smokers and in 3.33% of nonsmokers. Based on the above mentioned results we suppose that smoking has significant influence on hearing function, especially on cochlear apparatus; At the same time, TEOAE, as a sensitive method can be used for very early detection of hearing loss, even when there are neither any subjective complaints nor some changes on audiogram.

Keywords: TEOAE magnitudes, in cigarette smokers, nonsmokers, hearing loss

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ТРАНЗИТОРНО ВЫЗВАННУЮ ОТОАКУСТИЧЕСКУЮ ЭМИССИЮ

¹Гегенава Х.А., ²Джапаридзе Ш.В.,
³Шарашенидзе Н.Дж, ²Джалабадзе Г.М.,
¹Кванишвили З.Ш.

¹Национальный центр аудиологии; ²Национальный центр отоларингологии; ³Университетская клиника им. С. Хечинашвили, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение функции слуха методом вызванной отоакустической эмиссии среди курящих и некурящих. Одновременно оценивался характер транзиторно вызванной отоакустической эмиссии (ТВОАЭ) в аудиометрически подтвержденных случаях нормального слуха и тугоухости.

Исследуемая группа состояла из 30 курящих и 30 некурящих лиц в возрасте 30-59 лет, включенных в исследование по их информированному согласию.

Исследование ТВОАЭ осуществлялось специальным аппаратом *Madsen Capella's – OAE/middle ear analyzer – GN Otometrics* (Дания). После исследования ТВОАЭ всем обследованным проводилась рутинная аудиометрия и тимпанометрия. Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством t-критерия Стьюдента.

Согласно полученным данным, у 76,6% курящих и 3,3% некурящих отмечается снижение амплитуды ТВОАЭ различного уровня. Аудиометрически подтвержденное снижение слуха отмечается лишь у 6,7% курящих и 3,3% некурящих. Итак, метод регистрации ТВОАЭ может выявить патологические изменения в слуховых рецепторах и при нормальном пороге слуха.

Исходя из вышеизложенного, следует предположить, что курение оказывает значительное влияние на слуховую функцию, а особенно, на кохлеарный аппарат. ТВОАЭ, как особенно чувствительный метод, также может быть использован при субклинической дисфункции рецепторного аппарата слуховой системы, когда аудиографический порог слуха в норме и субъективные жалобы отсутствуют.

რეზიუმე

მწვეველობის გავლენა ტრანზიტორულად გამოწვეულ ოტოაკუსტიკურ ემისიაზე

¹ხ. გეგენავა, ²შ. ჯაფარიძე, ³ნ. შარაშენიძე,
²გ. ჯალაბაძე, ¹ზ. კვანიშვილი

¹აუდიოლოგიის ეროვნული ცენტრი; ²ოტორინოლარინგოლოგიის ეროვნული ცენტრი; ³ს. ხეჩინაშვილის სახ. საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანი იყო სმენის ფუნქციის განსაზღვრა გამოწვეული ოტოაკუსტიკური ემისიის მეთოდით (გოაე) სიგარეტის მწვეველებსა და არამწვეველებში. ამავე დროს, ფასდებოდა ტრანზიტორულად გამოწვეული ოტოაკუსტიკური ემისიის (ტგოაე) ხასიათი აუდიომეტრულად დადასტურებული ნორმალური სმენისა და სმენის დაქვეითების შემთხვევაში.

გამოკვლევის ობიექტს წარმოადგენდა 30 მწვეველი და 30 არამწვეველი (ასაკი - 30-59 წელი), რომელთა ჩართვა კვლევაში ინფორმირებული თანხმობის საფუძველზე ხდებოდა.

გოაე-ის გამოკვლევა ხორციელდებოდა სპეციალური აპარატით - *Madsen Capella's-OAE/middle ear analyzer-GN Otometrics* (დანია). გოაე-ის გამოკვლევის შემდეგ ყველა სუბიექტს უტარდებოდა რუტინული აუდიომეტრია და ტიმპანომეტრია. მიღებული შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმით.

კვლევის შედეგების მიხედვით, მწვეველთა 76.6% და არამწვეველთა 3.3%-ს აღინიშნა გოაე-ს ამპლიტუდის სხვადასხვა დონით შემცირება. აუდიომეტრულად სმენის დაქვეითება მწვეველთა მხოლოდ 6.7%-ს და არამწვეველთა 3.3 %-ს აღინიშნა. ასე რომ, გამოწვეული ოტოაკუსტიკური ემისიის რეგისტრაციის მეთოდი სმენის რეცეპტორებში პათოლოგიურ ცვლილებებს სმენის ნორმალური ზღურბლის დროსაც ავლენს.

კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ მწვეველობას მნიშვნელოვანი გავლენა აქვს სმენის ფუნქციაზე, განსაკუთრებით, კოხლეარულ აპარატზე. ამავე დროს, ტგოაე-როგორც მაღალმგრძობიარე მეთოდი, შეიძლება გამოყენებული იქნას სმენის რეცეპტორული აპარატის სუბკლინიკური დისფუნქციის დროს, როდესაც ჯერ არ არსებობს სუბიექტური ჩივილი და სმენის ზღურბლი აუდიოგრაფიულად ნორმის ფარგლებშია.

IMAGING GUIDED PERCUTANEAL CORE BIOPSY OF THORACIC BONE AND SOFT TISSUE LESIONS – TECHNIQUE AND COMPLICATIONS

¹Azrumelashvili T., ¹Mizandari M., ¹Magalashvili D., ²Dundua T.

¹Tbilisi State Medical University, High Technology Medical Center - University Clinic; ²Clinic Cortex, Tbilisi, Georgia

Acquiring tissue for histopathologic diagnosis is an important step in the management of thoracic bone and soft-tissue lesions. Tissue sampling can be accomplished with open surgical biopsy, fine-needle aspiration (FNA), or core-needle biopsy (CNB). The choice of technique balances the invasiveness, risk, and cost of the procedure against the total amount of tissue obtained. Although open surgical biopsy is considered the reference standard, it is more expensive, may require hospitalization, and has a higher complication rate than percutaneous needle biopsy. When performing FNA, one runs the risk of insufficient tissue sampling. CNB of bone and soft-tissue lesions is minimally invasive, can be performed in an outpatient setting, and is less expensive than surgical biopsy. Moreover, CNB creates a smaller biopsy track than open surgery, facilitating subsequent resection of the track at definitive surgery.

Biopsies of lesions in the spine are often challenging procedures with significant risk of complications. CT or US guided needle biopsies could lower these risks but uncertainties still exist about the diagnostic accuracy.

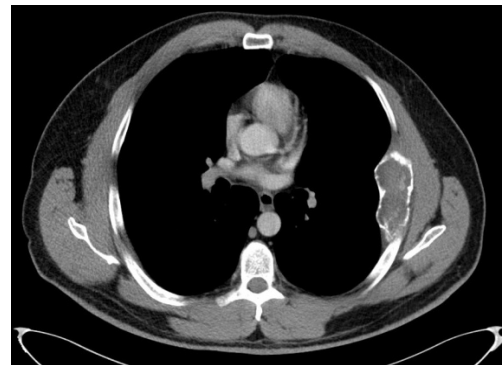
Traditionally, open biopsy has been the gold standard for musculoskeletal lesions, providing adequate material for histological and immunohistochemical studies in most cases, resulting in a highly diagnostic procedure. However, in vertebral neoplasm, performing an open biopsy can be a difficult procedure with significant risk of complications. Alternatively to open biopsy, percutaneous needle biopsy has gained popularity showing a good accuracy with a less invasive procedure. It is applicable to outpatients or day hospital patients, since general anesthesia is rarely required. Intuitively, obtaining more or larger specimens should increase the chance of acquiring a diagnosis; however, this approach may also increase the risk of complications (bleeding, pneumothorax fracture, neurologic injury, infection). There is a consensus in the literature regarding the importance of imaging guided core needle biopsy of bone and soft tissue, still the biopsy technique details, reported success rate, types and rate of complications vary significantly [1-22].

The purpose of the paper is to present our experience of Imaging Guided Percutaneous Core Biopsy (IGPCB) of thoracic bone and soft tissue lesions in terms of procedure planning, biopsy technique, procedure complications and their management.

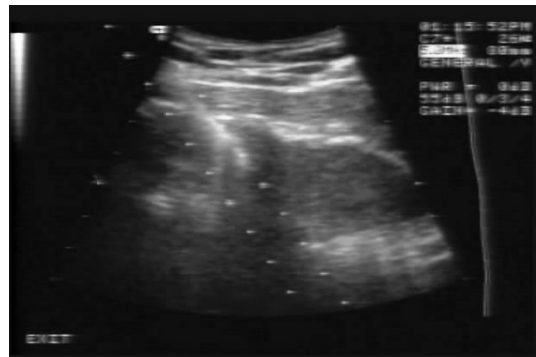
Material and methods. 85 IGPCB of Bone and soft tissue lesions has been performed to 81 patients in total using

tru-cut biopsy device with 18 G and 16 G needles for soft tissue lesions and bone lesions without an intact cortex. 14.5 G cutting-aspiration bone needle or coaxial technique was applied in cases of bone masses when lesion was located beneath intact cortex, using a 14.5 G bone needle or using 14.5 G needle to traverse the cortex, followed by a tru-cut 18 G needle. According to imaging guidance type the patients were subdivided in two main groups - US guided biopsy (26 patients, 26 procedures) and CT guided biopsy (55 patients, 59 procedures). In 4 cases using CT guidance the repeated biopsy procedure has been performed as the obtained specimen appeared to be non-informative. A specimen was considered to be diagnostic when a distinct pathologic diagnosis could be rendered from the biopsy tissue, taken from the lesion, which is supposed to be responsible for clinical and imaging data.

Patient A. Painful palpable mass in left thoracic wall; CT revealed the rib problem. US guided biopsy has been performed.



Pic.1. CT, axial plane



Pic.2. US guided biopsy process - the needle is in the "target"

All lesions were categorized into three groups on the basis of size: up to 2 cm, from 2 to 5 cm, and larger than 5 cm.

Table 1 US guided bone biopsy

US guided bone biopsy (cortex interrupted) n=12 cases							
		Rib n=7			Vertebra n=5		
		Needle passes			Needle passes		
Target Size	Needle size	one	two	three	one	two	three
Under 2 cm	14,5G						
	16G						
	18G	1					
2-5 cm	14,5G				1		
	16G	2					
	18G	2			1		
Above 5 cm	14,5G						
	16G	1					1
	18G		1		1		

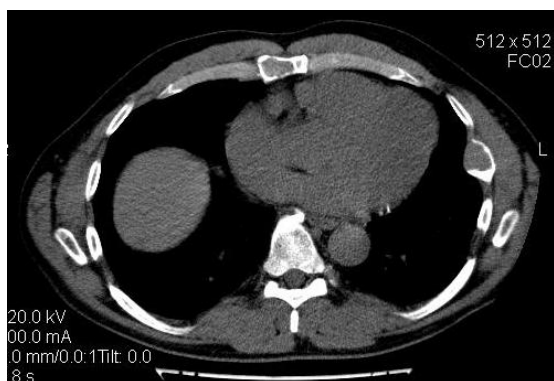
Table 2. CT guided bone biopsy (cortex interrupted)

CT guided bone biopsy (cortex interrupted) n=37 cases										
		Rib n=13			Sternum n=2			Vertebra n=22		
		Needle passes			Needle passes			Needle passes		
Target Size	Needle size	one	two	three	one	two	three	One	two	Three
Under 2 cm	14,5G									
	16G	2	1					1		
	18G	2						2		
2-5 cm	14,5G	1						1		
	16G	2			1			6		1
	18G	2	1		1			8		
Above 5 cm	14,5G							1		
	16G	1							1	
	18G	1						1		

Lesions were measured by using the single largest dimension on pre-biopsy cross-sectional imaging studies (CT, MRI or US). Among US guided 26 biopsy procedures (bone - 12 cases, among them rib – 7 cases and vertebra -5 cases, soft tissue -14 cases), In all of bone cases cortex was interrupted. 14 soft tissue lesions - all soft-tissue lesions were separate from the adjacent bone, without bone involvement or remodeling. 18

G diameter needle was used in 13 US guided procedures, 16 G diameter - in 12 procedures. Patients distribution according the biopsy “target” size, location, cortex involvement, biopsy needle passes and needle diameters is shown in Table 1, 4.

Patient B. CT revealed the rib mass problem. CT guided biopsy has been performed.



Pic.3 Rib mass is detected



Pic. 4. CT guided biopsy - biopsy is completed

Table 3. CT guided bone biopsy (intact cortex)

CT guided bone biopsy (intact cortex) n=15 cases										
		Rib n=6			Sternum n=1			Vertebra n=8		
		Needle passes			Needle passes			Needle passes		
Target Size	Needle size	one	two	three	one	two	three	One	two	Three
Under 2 cm	14,5G	4			1			4		
	16G									
	18G									
	Coaxial technique	2						4		

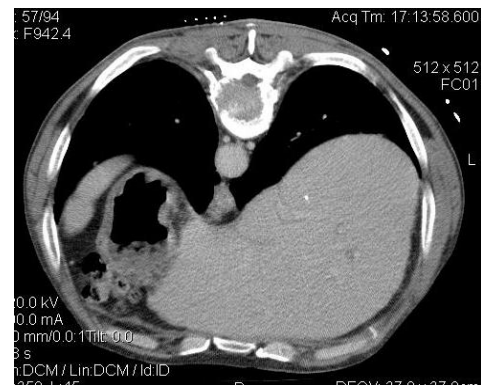
Table 4. US and CT guided soft tissue biopsy

US and CT guided soft tissue biopsy n=21 cases							
		US n=14			CT n=7		
		Needle passes			Needle passes		
Target Size	Needle size	one	two	three	one	two	three
Under 2 cm	16G	2			2		
	18G	2			2		
2-5 cm	16G	3			1		
	18G	3			2		
Above 5 cm	16G	2					
	18G	2					

CT guided biopsy was performed to 55 patients (59 procedures). The targets were bone lesions 52 cases - rib (19), sternum (3) and vertebra (30) with intact cortex (15) and with interrupted cortex (37) cases. Soft tissue lesions were 7 cases. According to biopsy target size patients were subdivided in three groups: target size under 2 cm, 2-5 cm and above 5 cm. 18 G diameter needle was used in 20 CT guided procedures, 16 G diameter - in 20 procedures. A cutting aspiration 14.5 G diameter bone needle was used in 13 procedures; coaxial technique was applied when lesion was located beneath intact cortex, using bone needle 14.5 G to traverse the cortex, followed by a tru-cut 18 G needle in 6 cases. The patients distribution according the biopsy "target" size, location, cortex involvement, needle passes and needle diameters, is shown in the Table 2, 3, 4. In 5 US and CT guidance cases 14.5 cutting aspiration needle was used instead of 18G and 16 G needles due to technical failure. It was slightly associated with needle diameter, showing 16 G diameter needle less successful to traverse the dense target on tru-cut biopsy.

Before biopsy, patients should be evaluated with a focusing on medical history. Aspirin, Coumadin, and other non-steroidal anti-inflammatory medications should be stopped a week before the procedure. In cases of spine infection, antibiotics were stopped 48 hours prior to the procedure. Allergies with particular attention to anesthetic and imaging contrast agents should be noted. Local anesthesia was given with or without conscious sedation after obtaining informed consent. Patient positioning depended on the target lesion location, obtaining preliminary images from above to below the lesion. Biopsy was aimed at the most superficial and largest lesion.

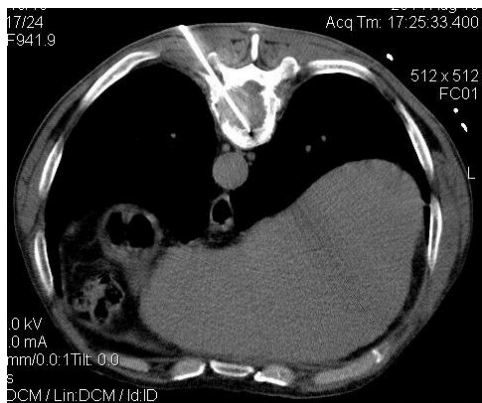
Patient C. Th7 and Th8 body mass is revealed on CT; Transpedicular CT guided biopsy has been performed



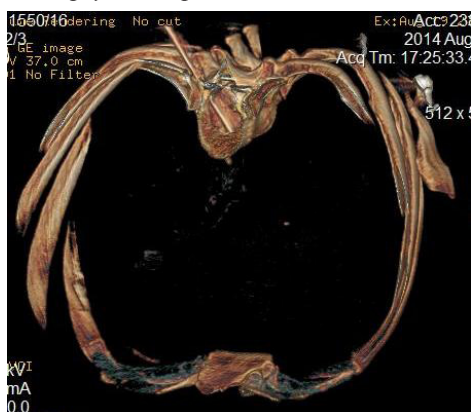
Pic.5 Axial CT scan shows the biopsy "target" and skin markers



Pic.6. CT, sagittal plane



Pic.7. CT, biopsy is completed



Pic. 8. CT, 3D reconstruction shows the needle in “target”

The biopsy site was finalized, obtaining the CT or US image deciding the approach to the lesion, avoiding critical anatomic structures. Using US or CT guidance needle entry site on the skin is marked. The patient is prepped and draped in a sterile fashion. As the needle tip is advanced, local anesthetic is injected. The patient is informed to notify the physician if pain is experienced, but to expect to feel pressure. Using US guidance needle tip is monitoring in real time. Before the puncture, we studied the sonographic patterns of the lesion, including echogenicity, margins, soft tissue mass, cortex irregularities and vascularization in order to find the best track and avoid dangerous structures. US guided puncture is performed either “Free Hand” or needle guide technique.

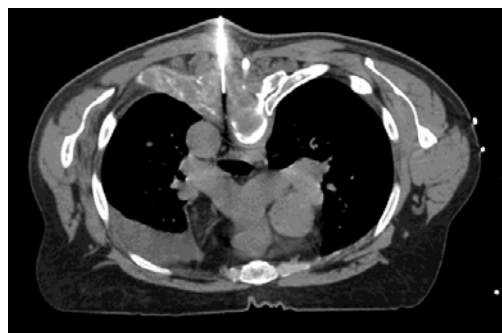
Patient D. CT revealed vertebral body and rib mass. CT guided biopsy has been performed.



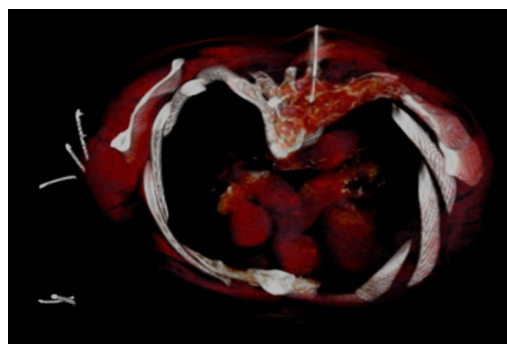
Pic. 9. CT scan shows the “target” and skin markers



Pic. 10. CT - biopsy in progress



Pic. 11. CT - biopsy completed

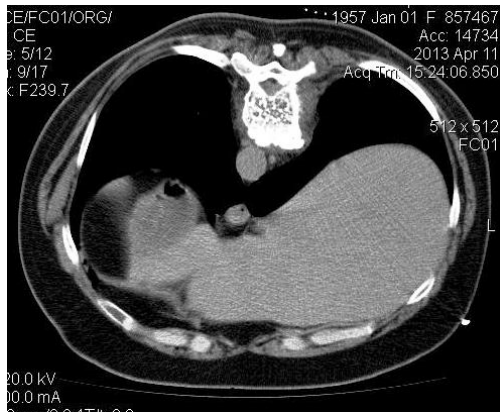


Pict.12. CT, 3D reconstructions shows the needle in “target”

Using CT guidance the length and angle of the chosen path from skin to lesion are measure; images are taken to ensure correct positioning of the needle. Position corrections are made, and the needle is further advanced until it touches target (bone or soft tissue mass). CT images are again obtained.

The biopsy needle is placed in varying parts of the lesion to allow proper sampling. Finally, the needle is advanced deeper to obtain a tissue or fragment of bone. If infection is suspected, a fragment of bone should also be sent for culture and sensitivity.

Patient E. CT reveals the perivertebral soft tissue mass. CT guided extrapleural biopsy has been performed.



Pic. 13. Axial CT scan shows the “target” and skin markers

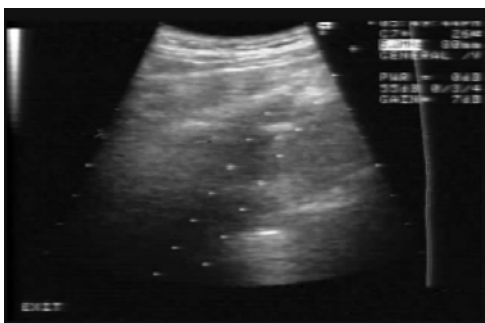


Pic. 14. CT guided biopsy completed

Patient F. CT revealed the rib and vertebral body mass; US guided biopsy has been performed.



Pic. 15. CT, sagittal plane - biopsy “target”



Pic. 16. US guided biopsy is completed

The prone position is optimal for accessing lesions in the thoracic spine. The close proximity of the lung, aorta, and dural sac present the major challenges to thoracic spine procedures. Lesion location and size are the major determinants. The most direct route with the least intervening bone should be selected. For the vertebral body lesions a transpedicular or costovertebral pathway was used. Immediately following the procedure, a sterile dressing is placed over the skin entry site. The patient is observed in recovery for 2 h. Monitoring of the patient, including vital signs, is continued during the recovery period. The puncture site is periodically observed for signs of active bleeding or for expanding hematoma. Strict bed rest is maintained throughout the recovery period. When the patient is judged to be stable, is discharged from the recovery area.

Results and their discussion. Adequate tissue material was obtained at the first attempt in 77 (95.1%) cases; in 4 (4.9%) cases the repeated procedure was needed. all repeated procedures were needed when the target size was above 2-5 or >5 cm using CT guided biopsy and it was due to tumor necrosis. The procedure was easily tolerated by patients; No complications were detected after US guided procedures; No repeated procedures were needed as the first one enable to obtain the informative biopsy specimen.

Procedure related complications were detected in 1 (1.2%) case in total on CT guided biopsy. Slight bleeding along the needle and hematoma formation was detected in 1 (1.2%) case. Hematoma was self limited, no additional interventions were needed. In 1 case the significant pain, requiring administration of additional analgetics in postprocedure period was mentioned. Biopsy complication incidence is shown in Fig.

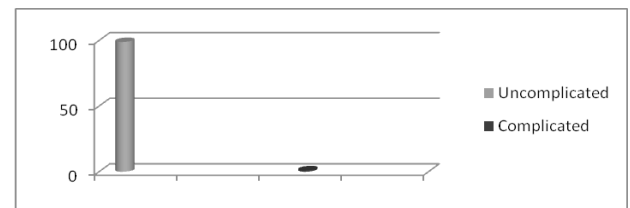


Fig. Biopsy Complication

The absence of complications of the US guided biopsy procedures was probably explained by the use of real-time images visualizing the tip of the needle during the whole procedure time, which is main advantage of the utilization of US. Another reason can be the use of color Doppler that can identify vessel or high vascular areas in the lesion and reduce the risk of bleeding. Similarly the US has the capability to clearly depict the pleural surface and the lung avoiding puncture it, and as a result of that, reduce the probability of pneumothorax, especially when we are dealing with rib lesions. Obtaining necrotic material is one of the main causes of inadequate material and it is very important to avoid necrosis. The US can clearly depict the necrosis as an anechoic area, however it is more difficult by using unenhanced CT. Ultrasonography

is excellent for imaging superficial structures and has many advantages over CT as a guidance procedure especially for superficial lesions. Ultrasound distinguishes subtle differences in acoustic impedance, sometimes not apparent even on CT scans, between normal and abnormal cortex. These features of ultrasounds allow to identify small areas of broken or thin cortex making the biopsy easier and less traumatic. It should be mentioned, that ultrasound is cheap, easily available, portable, allows multiple incidences and do not use ionizing radiation.

Using CT guidance for biopsies, compartmental anatomy can be clearly defined, and the exact course of a needle tract can be accurately planned to avoid entering uninvolved compartments. CT also allows for better visualization of lesions, lesions with a large amount of overlying cortex, and deep-seated lesions with extensive overlying soft tissue. CT-guided percutaneous biopsy has a lot advantages performing spinal biopsy of not superficial spinal lesions. It is a safe, and accurate method.

When examining lesion-related factors that affect diagnostic yield, we found no significant difference in diagnostic yield for biopsies performed in bone versus soft-tissue lesions and lesions with intact cortex and without intact cortex. Diagnostic accuracy was 95.3 %. Other study shows, that Diagnostic accuracy varies from 70 to 93% [16]. Diagnostic yield did not increase with larger lesions. It was 100 % (33 of 33) for lesions 2 cm or smaller, for lesions between 2 and 5 cm 95% (38 of 40) and 91.7% (11 of 13) for lesions larger than 5 cm. There was difference in diagnostic yield on the basis of imaging guidance modality. 4 repeated biopsy has been performed using CT guidance. Diagnostic yield was 93.2% (55 of 59) with CT guidance and 100% (26 of 26) with US guidance. There was no difference in diagnostic yield on the basis of needle gauge, because repeated biopsy was due to necrosis. Technical failure was slightly associated with needle diameter, showing 16 G diameter needle less successful to traverse the dense target on tru-cut biopsy. In 5 cases it was changed by 14.5 G needle. Biopsy related complications were detected in 1 (1.2%) case of CT guidance and were not associated with multiple needle passes. In complicated case 16 G needle was used.

Conclusions:

Percutaneous US and CT guided bone and soft tissue lesions biopsy is an effective, highly accurate, and safe method of obtaining tissue for the diagnosis of indeterminate lesions. Appropriate preprocedural planning, patient preparation, and adherence to strict procedural routine can minimize the risks associated with this technique and improve diagnostic accuracy. The imaging modality selection for biopsy guidance depends on the lesion characteristics and institutional preference. Ultrasound should be selected for soft tissue or superficial bone lesions with interrupted cortex, providing the possibility of real-time monitoring; US is fast, cheap, avoids ionizing radiation, and allows the needle tip to be monitored throughout the procedure. So, ultrasound is a

“Gold Standard” for procedure guidance if the ‘target’ can be adequately imaged by this technique. CT has the ability to visualize both bone and soft tissue with the advantage of making easier needle localization into lesions too deep to see on US. CT allows for better visualization lesions with a large amount of overlying cortex, and deep-seated lesions with extensive overlying soft tissue. CT-guided biopsy is a safe and accurate method.

IGPCB of bone and soft tissue lesions is informative; it showed to be not dependant on the core biopsy needle diameter. US is the preferable tool for biopsy procedure guidance if the target is adequately imaged by US. CT should be used in cases when US imaging is not possible due to visualization problem. IGPCB of bone and soft tissue is a safe procedure; the complications are mostly self-limited, appear to be associated with bigger diameter needle use, but showed to be not associated with multiple needle passes on biopsy procedure.

REFERENCES

1. Adams S.C., Potter B.K., Pitcher D.J., Temple H.T. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2010; 468(10): 2774–2780.
2. Al-Nammari S.S., Danesh A., Mussa M., Al-Hadithy N. The portrayal of bone tumours in the press. *Musculoskeletal Surgery* 2013; 97(1): 21–23.
3. Bitencourt A.G., Tyng C.J., Pinto P.N. et al. Percutaneous biopsy based on PET/CT findings in cancer patients: technique, indications, and results. *Clin Nucl Med.* 2012; 37:e95–e97.
4. Ceratti S., Giannini P., Souza R.A.S. et al. Ultrasound-guided fineneedle aspiration of thyroid nodules: assessment of the ideal number of punctures. *Radiol Bras.* 2012;45:145-8.
5. Chojniak R., Grigio H.R., Bitencourt A.G.V. et al. Percutaneous computed tomography-guided core needle biopsy of soft tissue tumors: results and correlation with surgical specimen analysis. *Radiol Bras.* 2012;45:259–262.
6. Dair A., Pechon P., Saifuddin A. Imaging-guided percutaneous biopsy of pathologic fractures: a retrospective analysis of 129 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193:504–508.
7. Errani C., Traina F., Perna F., Calamelli C., Faldini C. Current Concepts in the Biopsy of Musculoskeletal Tumors. *The Scientific World Journal* 2013; Article ID 538152, 7.
8. Espinosa LA, Jamadar DA, Jacobson JA, et al. CT-guided biopsy of bone: a radiologist’s perspective. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190:W283–W289.
9. Kasraeian S., Allison D.C., Ahlmann E.R., Fedenko A.N., and Menendez L.R., A comparison of fine-needle aspiration, core biopsy, and surgical biopsy in the diagnosis of extremity soft tissue masses. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2010; 468(11): 2992–3002.
10. Krause N.D., Haddad Z.K., Winalski C.S. et al. Musculoskeletal biopsies using computed tomography fluoroscopy. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32:458–462.

11. Le H.B., Lee S.T., Munk P.L. Image-guided musculoskeletal biopsies. *Seminars in Interventional Radiology* 2010; 27(2): 191–198.
12. Mankin H.J., Hornicek F.J., DeLaney T.F., Harmon D.C., Schiller A.L. Pleomorphic spindle cell sarcoma (PSCS) formerly known as malignant fibrous histiocytoma (MFH): a complex malignant soft-tissue tumor. *Musculoskeletal Surgery* 2012; 96: 171–177.
13. McCarthy E.F. T-guided needle biopsies of bone and soft tissue tumors: a pathologist's perspective. *Skeletal Radiol* 2007; 36:181–182.
14. Omura M.C., Motamedi K., UyBico S. et al. Revisiting CT-guided percutaneous core needle biopsy of musculoskeletal lesions: contributors to biopsy success. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:457–461.
15. Pohlig F., Kirchoff C., Lenze U. et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. *European Journal of Medical Research* 2012; 17: article 29.
16. Rimondi E., Staals E. L., Errani C. et al. Percutaneous CT-guided biopsy of the spine: results of 430 biopsies. *European Spine Journal* 2008; 17(7); 975–981.
17. Rimondi E., Rossi G., Bartalena T. et al. Percutaneous CT-guided biopsy of the musculoskeletal system: results of 2027 cases. *Eur J Radiol.* 2011;77:34-42.
18. Rougraff B.T., Abouafia A., Biermann J. S., and Healey J. Biopsy of soft tissue masses: evidence-based medicine for the musculoskeletal tumor society. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2009; 467(11): 2783–2791.
19. Sung K.S., Seo S.W., Shon M.S. The diagnostic value of needle biopsy for musculoskeletal lesions. *International Orthopaedics* 2009; 33(6): 1701–1706.
20. Tsukushi S., Nishida Y., Yamada Y. et al. CT-guided needle biopsy for musculoskeletal lesions. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;130:699-703.
21. Werner M.K., Aschoff P., Reimold M. et al. FDG-PET/CT-guided biopsy of bone metastases sets a new course in patient management after extensive imaging and multiple futile biopsies. *Br J Radiol.* 2011;84:e65–e67.
22. Wu JS, Goldsmith JD, Horwich PJ, et al. Bone and soft-tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided coreneedle biopsy? *Radiology* 2008;248:962–970.

SUMMARY

IMAGING GUIDED PERCUTANEAL CORE BIOPSY OF THORACIC BONE AND SOFT TISSUE LESIONS – TECHNIQUE AND COMPLICATIONS

¹Azrumelashvili T., ¹Mizandari M., ¹Magalashvili D., ²Dundua T.

¹Tbilisi State Medical University, High Technology Medical Center - University Clinic; ²Clinic Cortex, Tbilisi, Georgia

The purpose of the paper is to present our experience of Imaging Guided Percutaneal Core Biopsy (IGPCB) of

thoracic bone and soft tissue lesions in terms of procedure planning, biopsy technique, procedure complications and their management. The results of investigation of 81 patients are presented. According to imaging guidance type the patients were subdivided in two main groups - US guided biopsy (26 patients, 26 procedures) and CT guided biopsy (55 patients, 59 procedures). 85 procedures were performed. In 4 cases the repeated biopsy procedure has been performed as the obtained specimen appeared to be non-informative. Adequate tissue material was obtained at the first attempt in 77 (95.1 %) cases; in 4 (4.9%) cases the repeated procedure was needed (when the target size was above 2-5 or >5 cm using CT guided biopsy and it was due to tumor necrosis. Procedure related complications were detected in 1 (%) case (CT guided biopsy). In 1 case the significant pain, requiring administration of additional analgetics in postprocedure period was mentioned. Percutaneous US and CT guided bone and soft tissue lesions biopsy is an effective, highly accurate, and safe method of tissue obtaining for the diagnosis of indeterminate lesions. US is fast, cheap, avoids ionizing radiation, and allows the needle tip to be monitored throughout the procedure. CT has the ability to visualize both bone and soft tissue with the advantage of making easier needle localization into lesions too deep to see on US. CT also allows for better visualization lesions with a large amount of overlying cortex, and deep-seated lesions with extensive overlying soft tissue. CT-guided percutaneous biopsy is a safe and accurate method. US is the preferable tool for biopsy procedure guidance if the target is adequately imaged by US. CT should be used in cases when US imaging is not possible due to visualization problem.

Keywords: thoracic bone lesion, soft tissue lesion, US-guided biopsy, CT-guided biopsy.

РЕЗЮМЕ

МЕТОДИКА И ОСЛОЖНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ БИОПСИИ КОСТНЫХ И МЯГКОТКАННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПОД КОНТРОЛЕМ УЗИ И КТ

¹Азрумелашвили Т.С., ¹Мизандари М.Г., ¹Магалашвили Д.З., ²Дундуа Т.Т.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Центр высоких медицинских технологий - Университетская клиника; ²Клиника Кортекс, Тбилиси, Грузия

Целью статьи является представление опыта чрескожной биопсии костных и мягкотканевых образований грудной клетки под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) для лучшего тактического планирования, совершенствования техники проведения биопсии, устранения возможных осложнений. 81 больному проведено 85 чрескожных процедур

биопсии кожных и мягкотканевых образований грудной клетки с применением Tru-Cut систем диаметром 18 и 16 G. Устройство диаметром 14,5 G применяли при костных образованиях с сохраненным кортикальным слоем для пенетрации кортекса, после чего биопсию завершали либо той же иглой, либо использовали Tru-cut систему диаметром 18 G коаксиально. Адекватный материал удалось получить при первой же попытке в 77 (95,1%) случаях, в 4 (4,9%) случаях понадобилось проведение дополнительной процедуры. Повторные вмешательства произведены под контролем КТ, с размерами образований от 2 до 5 см, либо более, что связано с некрозом опухоли. Процедура не доставляла пациентам дискомфорта. При манипуляциях под контролем УЗИ осложнений и необходимости проведения биопсии повторно не выявлено. Осложнения биопсии выявлены в одном (1,2%) случае КТ-нацеленной биопсии. Незначительное кровотечение по маршруту иглы и формирование гематомы документировано также в одном (1,2%) случае; при этом больному не понадобилось какого-либо вмешательства. В одном (1,2%) случае зафиксирован болевой синдром, требующий назначения дополнительных анальгетиков в после-биопсионный период.

Чрескожная биопсия костных и мягкотканевых образований грудной клетки является эффективной, безопасной методикой, обладающей высокой точностью. УЗИ является быстрым, относительно дешевым методом контроля биопсии, позволяющим визуализировать биопсионное устройство в реальном масштабе времени, оно не связано с ионизирующим излучением. В случаях, когда цель не удается визуализировать адекватно, КТ позволяет произвести процедуру биопсии, обеспечивая визуализацию любых структур при нацеливании, включая образования, покрытые ненарушенным костным кортикальным слоем, а также глубоко расположенные образования.

რეზიუმე

გამოსახვის მეთოდთა კონტროლით შესრულებული გულმკერდის მიდამოს ძვლოვან და რბილქსოვილოვან წარმონაქმნთა პერკუტანული ბიოფსია - მეთოდისა და გართულებები

¹თ. აზრუმელაშვილი, ¹მ. მიზანდარი,
¹დ. მაღალაშვილი, ²თ. დუნდუა

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი - საუნივერსიტეტო კლინიკა; ²კლინიკა კორტექსი, თბილისი, საქართველო

გულმკერდის მიდამოს წარმონაქმნთა (ძვალი, რბილი ქსოვილები) ბიოფსიის და პათოლოგიური პროცესის მორფოლოგიური შესწავლის გარეშე ადეკვატური მკურნალობის შერჩევა ხშირად

შეუძლებელია. სტატიაში წარმოდგენილია გულმკერდის მიდამოს ძვლოვან და რბილქსოვილოვან წარმონაქმნთა ბიოფსიის ულტრაბგერითი კვლევისა და კომპიუტერული ტომოგრაფიის კონტროლით შესრულების ტექნიკა და მასთან დაკავშირებული გართულებები.

81 პაციენტს ჩატარდა ძვლის და რბილი ქსოვილების წარმონაქმნთა 85 პერკუტანული ქსოვილოვანი ბიოფსია; 18 და 16 G დიამეტრის “tru-cut” ტიპის საბიოფსიო მოწყობილობა გამოყენებულ იქნა რბილქსოვილოვანი წარმონაქმნებისა და აგრეთვე ძვლოვანი წარმონაქმნებისთვის, რომელთაც დარღვეული ჰქონდათ კორტიკალური შრე. 14.5 G დიამეტრის ჭრითი ასპირაციული ნემსი ან კოაქსიალური ტექნიკა (14.5 G ნემსში 18 G დიამეტრის “tru-cut” ნემსის გატარება) გამოყენებულ იქნა ძვლოვანი წარმონაქმნებისთვის, რომელთაც არ ჰქონდათ დარღვეული კორტიკალური შრე. აქედან 26 პროცენტურა ჩატარდა ულტრაბგერითი კონტროლით, ხოლო 59 - კომპიუტერული ტომოგრაფიის კონტროლით. ადეკვატური მასალა ჰისტოლოგიური კვლევისთვის პირველივე ცდით მიღებულ იქნა 77 (95.1%) შემთხვევაში; განმეორებითი ბიოფსია საჭირო გახდა 4 (4.9%) შემთხვევაში. ბიოფსიის შემდეგ მნიშვნელოვანი გართულებები არ დაფიქსირებულა; მცირე გართულება (ჰემატომის ფორმირება ნახვლეტის მიდამოში) გამოვლინა 1 (1.2%) შემთხვევაში. აღნიშნულ გართულებას ადგილი ჰქონდა მხოლოდ კტ კონტროლით შესრულებული ბიოფსიის შემდეგ; პაციენტს რაიმე დამატებითი სამკურნალო ჩარევა არ დასჭირვებია.; ულტრაბგერითი კონტროლით შესრულებული ბიოფსიის შემდგომ გართულებები არ დაფიქსირებულა.

გართულებების რისკი იზრდება საბიოფსიო ნემსის დიამეტრის ზრდასთან (16G) ერთად და არ არის დაკავშირებული მასალის მისაღებად მრავალჯერადი ჩხვლეტის აუცილებლობასთან. მასალის აღების ტექნიკური პრობლემები დაკავშირებული იყო 16 G დიამეტრის ნემსთან, რომელსაც 5 შემთხვევაში გაუჭირდა მკვრივი დაშლილი კორტიკალური შრის მქონე წარმონაქმნიდან მასალის აღება (ვერ მოხერხდა საბიოფსიო “tru-cut” სისტემის გასროლა); ასეთ შემთხვევებში უფრო მცირე დიამეტრის (18 G) ნემსს უკეთესი შედეგადობა აღმოაჩნდა.

გამოსახვის მეთოდთა კონტროლით შესრულებული გულმკერდის წარმონაქმნთა (ძვალი და რბილი ქსოვილი) პერკუტანული ბიოფსია წარმოადგენს უსაფრთო და მაღალინფორმაციულ კვლევის მეთოდს და გამოყენებული უნდა იყოს არჩევის მეთოდად გულმკერდის პათოლოგიათა მორფოლოგიური ვერიფიცირების მიზნით.

IMAGING GUIDED PERCUTANEAL CORE BIOPSY OF PULMONARY AND PLEURAL MASSES – TECHNIQUE AND COMPLICATIONS

¹Azrumelashvili T., ¹Mizandari M., ²Dundua T.

¹Tbilisi State Medical University, High Technology Medical Center - University Clinic; ²Clinic Cortex, Tbilisi, Georgia

Percutaneous biopsy of the lung and pleural masses plays a critical role in obtaining pathologic proof of malignancy staging and treatment planning. Patients with suspected cancer or any benign or malignant masses in lung or pleura need a tissue diagnosis, which can be obtained with either a fine-needle aspiration technique or core biopsy, providing cytological and histopathological specimens, respectively. The recent advances in the specific chemotherapy and novel targeted therapy [21] and the increasing need for specific diagnosis of tumor histopathological subtypes and molecular markers [4] have led to increasing need for more amount of tissue. Compared with aspiration cytology, core biopsy is preferred and superior to aspiration biopsy because it can obtain multiple larger samples for both cytological and histological diagnosis [4,1,12] and molecular analysis [7,30]. There are several alternative methods of obtaining tissue samples from lung lesions for histopathological analysis [7,20,19,24,27]. These include surgical techniques such as thoracoscopy or thoracotomy, bronchoscopy and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy [10, 23,5,3].

Image-guided percutaneous needle biopsy of the lung is an indispensable tool in the evaluation of pulmonary abnormalities due to its high diagnostic accuracy in the detection of malignancy. Percutaneous image-guided lung biopsies are usually performed with computed tomographic and ultrasonographic guidance, which allows precise localization and documentation of the biopsy needle and target lesions.

Typically, percutaneous transthoracic core biopsy is performed in patient with indeterminate pulmonary nodule or mass to confirm or refuse the presence of malignancy, and where malignancy is confirmed, to characterize the tumor further. Other indications include pulmonary nodules with a known extrathoracic malignancy, perihilar mass after failed or negative bronchoscopy, postoperative or post-radiation changes, suspected recurrent disease and infectious consolidation.

Contraindication is previous pneumonectomy, suspected hydatid cyst or vascular malformations are absolute contraindications to percutaneous transthoracic lung biopsy. Relative contraindications include coagulopathy, anticoagulant therapy, significant pulmonary arterial hypertension, severe lung disease (respiratory failure - mechanical ventilation, severe obstructive lung disease, and severe emphysematous disease), large bullae, or inability of the patient to cooperate.

Although there is a consensus in the literature regarding the importance of imaging guided percutaneous lung core biopsy, still the biopsy technique details, reported success rate, types and rate of complications vary significantly. Although reports show that there has been no correlation between the number of biopsy needle passes made with the incidence of pneumothorax [9], many authors have found that multiple punctures have been associated with increased chances of pneumothorax and procedure failure [30,29]. So to minimize complications, one should aim to puncture the pleura once only [30].

Pneumothorax is the most common complication of CT-guided percutaneous lung biopsy, with a reported rate of 17 to 26.6% based in part on technique [8,13,22,31,32]. The incidence of a pneumothorax requiring chest tube placement is much lower ranging from 1 to 14.2% [8,13,22, 31,32]. Although some are controversial, various factors have been associated with increased risk of pneumothorax such as lesion size, lesion depth, and the performing radiologist [32].

Pulmonary hemorrhage is the second most common complication of percutaneous lung biopsy at a rate of 4 to 27% [13,32]. CT imaging findings of perilesional ground-glass opacity representing hemorrhage occurs in 27 to 30% of patients. Hemoptysis occurs in closer to 4% of patients [13,32]. Higher bleeding rates are associated with smaller lesions [<2 cm], longer needle paths [>4 cm], absence of pleural effusion, and multiple pleural punctures [13,32].

Air embolism is an extremely rare but life-threatening complication of lung biopsy, occurring in $\sim 0.061\%$ of cases [17]. Air embolism occurs when the needle traverses or enters into a pulmonary vein and a negative pressure gradient from inspiration sucks air into the biopsy needle.

The purpose of the paper is to present our experience of image guided lung and pleural lesions biopsy in terms of procedure planning, biopsy technique, procedure complications and their management.

Material and methods. The percutaneous transthoracic core biopsy of lung lesions can be performed using ultrasonographic (US) or computed tomography (CT) guidance. Choice of the imaging modality is determined by the size and location of the lesion; local expertise and preference might be important. Chest CT is required prior to the biopsy to determine the biopsy technique as the lesion depth and its relation to ribs, mediastinum, fissures and vessels can be determined to plan a biopsy route and technique.

Table 1. US guided biopsy (42 patients)

Target Size	US (42)			
	Chest 16		Lung 26	
	Needle diameter		Needle diameter	
	16G	18G	16G	18G
Under 2 cm	4	5	3	4
2-5 cm	3	4	6	7
Above 5 cm			3	3

US is the most often used imaging modality for accessing the peripheral, pleural-based lesions producing acoustic window as ultrasound beam does not pass through air. It allows real-time visualization with multiplanar capability of the needle advancement, allowing accurate placement of the needle. It is a safe with no radiation, quick, and low-cost modality. It should be used whenever possible and appropriate.

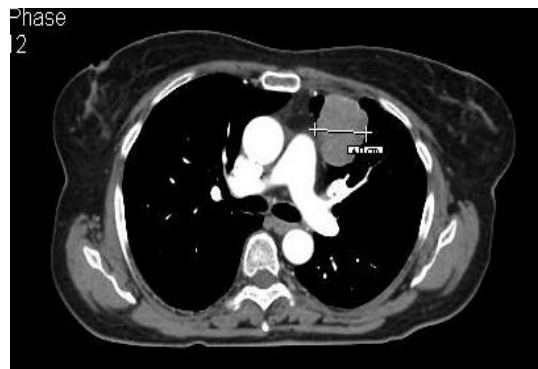
CT is the preferred and most common used guidance tool; it is the standard imaging modality for guidance in many institutions as it reveals the anatomic structures and characterizes the lesion. It permits planning a trajectory that minimize passage through aerated lung, bullae, fissures or vessels and that allows possible access to central lesions. Additionally, it has the capability to distinguish necrotic from solid portions of the lesion and to document unequivocally the needle tip within the lesion, a point of major value in the interpretation of absence of malignant cells.

After consideration of the patient history and indications for the biopsy, an informed consent is obtained from the patient and the family. The consent should include the discussion of the potential risks and benefits in details. The baseline chest CT images are carefully reviewed and the procedure is planned based on the size and location of the lesion. The needle path is chosen considering straight pathway from the skin to lesion. Ideally, the needle should cross the pleura at a 90-degree angle rather than at an oblique angle. The pathway should avoid traversal of bullae, vessels and bronchi. The interlobar fissures are avoided usually as the more pleural surfaces that are crossed, the higher the risk of pneumothorax. In case of more than one lesion is present, the more peripheral lesion is chosen over a deep lesion because less lung will be traversed, decreasing the risk of complications. A lesion in an upper lobe is preferred over one in a lower lobe because of less respiratory excursion in the upper lobes. Necrotic portions of lesions are avoided due to its low diagnostic value and tendency to bleed more than intact tumor.

148 IGPCB of lung and pleural masses has been performed to 143 patients in total using tru-cut biopsy device with 18 G and 16 G needles; In 5 cases the repeated biopsy procedure has been performed as the obtained specimen appeared to be non-informative. According to imaging guidance type the patients were subdivided in two main groups - US guided biopsy (42 patients, 42 procedures) and CT guided biopsy (101 patients, 106 procedures).

Among US guided 42 biopsy procedures, the target was lung 26 (61.9%) and pleural masses 16 (38.1%) adjacent to the chest wall (no air containing lung tissue between skin surface and biopsy target) in all 42 (100.0%) cases. According to biopsy target size patients were subdivided in three groups. Pleural masses - target size under 2 cm - 9 cases, 2-5 cm - 7 cases and above 5 cm – 0 cases. 18 G diameter needle was used in 9 patients, 16 G diameter - in 7 patients. Lung masses - target size under 2 cm - 7 cases, 2-5 cm - 13 cases and above 5 cm – 6 cases. 18 G diameter needle was used in 14 patients, 16 G diameter - in 12 patients Patients distribution according the biopsy “target” size, location, biopsy needle passes and needle diameters is shown in Table 1.

Patient A. US guided biopsy



Pic. 1. Patient A. CT detects the biopsy target immediately behind the anterior thoracic wall, lateral to internal mammary artery



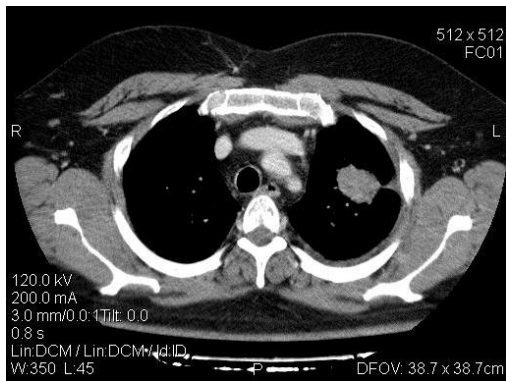
Pic. 2. Patient A. US depicts the target mass adequately; it's aimed using needle guide trace



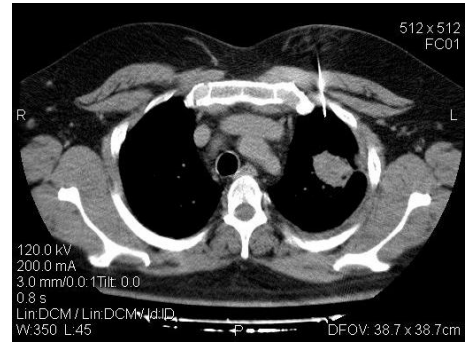
Pic. 3. Patient A. Biopsy needle is seen in target

CT guided biopsy was performed to 101 patients (106 procedures). The targets were lung masses surrounded by air containing lung tissue because all lung and pleural masses adjacent to the chest wall were biopsied by ultrasound guided. According to biopsy target size patients were subdivided in three groups: target size under 2 cm - 21 cases, 2-5 cm - 68 cases and above 5 cm - 17 cases. The patients distribution according the biopsy “target” size, location, needle passes and needle diameters, is shown in the Table 2. This number includes 5 repeated procedures performed in the cases when morphological interpretation was not possible due to inadequate specimen character and/or quantity.

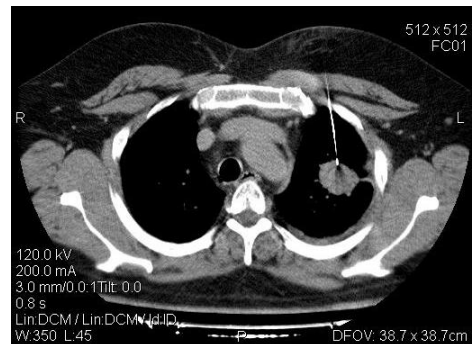
Patient B. CT guided biopsy



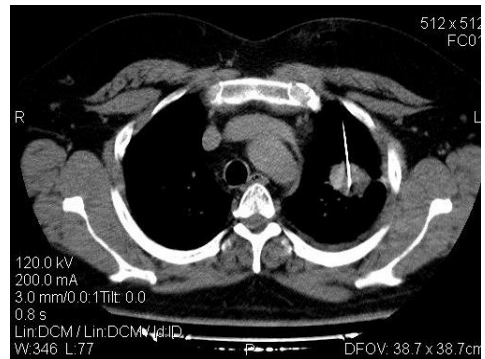
Pic. 4. Patient B. The target mass in the left lobe



Pic. 5. Patient B. Biopsy needle advancement in progress



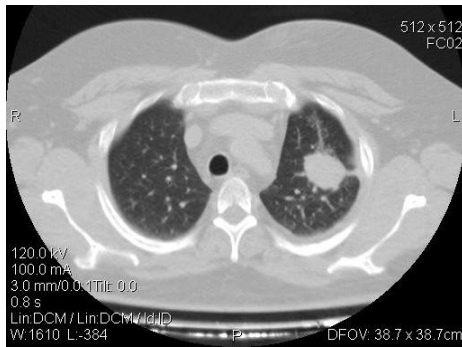
Pic. 6. Patient B. Biopsy needle beyond the mass, ready for material taking



Pic. 7. Patient B. The mass is traversed by biopsy needle - the tissue material is taken

Table 2. CT guided biopsy (101 patients – 106 proceures)

CT (106)				
Target size	Needle Diameter	Lung		
		Number of needle passes	Number of needle passes	Number of needle passes
		one	two	three
Under 2 cm	16 G	5	4	1
	18 G	3	7	1
2-5 cm	16 G	32	1	
	18 G	34		
Above 5 cm	16 G	8		
	18 G	9		



Pic. 8. Patient B. Postbiopsy needle “trace” in the lung tissue

Patient positioning

Patient position is an important factor in improving the accuracy and safety of the lung biopsy. Consideration of position should be made during biopsy planning as the patient should maintain the same position throughout the entire procedure. Using ultrasound approach there is greater flexibility. For example, if a patient has difficulty remaining prone for an extended period of time, the procedure can be performed with the patient leaning forward over a support. Similarly, procedures can be performed with the patient upright and supported. This is particularly helpful in patients with orthopnea. Ultrasound’s flexibility also permits rapid and uncomplicated change in patient positioning to facilitate sampling of multiple lesions.

Sedation

Sedation and intravenous analgesic medications are usually not required with the liberal use of chest wall local anesthetic. The pain associated with the procedure is usually limited and momentary, and arises from administration of the local anesthetic and violation of the parietal pleura with the needle. However, patients differ in their ability to tolerate the procedure without sedation, which may lower the patient’s level of cooperation. Sedation and analgesia are primarily used for anxious and uncooperative patients, selected elderly people who have osteoarthritis or degenerative joint disease and cannot maintain raised arms, lesions adherent to periosteum and chest wall or when the procedure is lengthy.

Biopsy process

In cases of US guidance either the “Free Hand” approach or fixed needle guide can be used; as the biopsy “target” on lung and pleural lesion is superficial and the “Free-Hand” technique provides with more flexibility with different approaches. It should be mentioned, that choice between those two US guidance techniques varies significantly and highly depends on the institutional preference; we use both techniques; preferring “free hand” for the most superficial masses. With CT guidance after appropriate patient positioning, a radiopaque marker or grid is placed on the patient’s skin over the area of interest. During suspended

respiration, a short CT scan of the region of interest is obtained, followed by choosing the appropriate table position and needle trajectory as previously planned. The depth from the skin entry site to the lesion is then measured. With the use of the gentry laser light to delineate the Z-axis position, and the radiopaque skin marker to reference the X-axis position, the needle entry site is marked with indelible ink on the patient’s skin. The skin site is prepared and draped using sterile technique followed by administration of local anesthesia into the skin, subcutaneous tissues, and intercostal muscles. All needle movements and manipulations should be performed with patient’s respiration suspended. When advancing the introducer needle, it is important to maintain the same trajectory with each movement, as even slight deviations of the needle at the skin or within the subcutaneous tissues will produce marked deviation at a deeper level. When advancing the needle into the subpleural region, it should be done in a rapid thrust to avoid needle tip laceration to the pleura and to avoid the needle slipping into the pleural cavity during breathing later. Additionally, the patient is instructed to breath quietly, remain motionless, and repeat a breath hold of a similar size during needle manipulations throughout the procedure. The needle should be allowed to sway to-and-fro with respiratory motion; not be held or fixed during respiration, as this will lacerate the pleura with each breath. As needle insertion is considered a dynamic process from skin to the lesion, a short segment CT should be performed always to verify the needle angle and tip position based on the last scan. The needle is then advanced in one motion through the pleura to the prescribed depth. After needle tip position at the periphery of or within the lesion is confirmed and documented, a tissue sample can be obtained with firing the needle into the lesion during suspended respiration. Postbiopsy scanning can help in localizing the biopsy direction by visualizing the small hemorrhage in most cases caused by the shock wave of the automated cutting needle. Post-biopsy care After the biopsy is complete, a short CT scan is performed to evaluate patients for immediate complications. If the scan is normal with no significant pneumothorax and the patient is asymptomatic, the patient is transported to the designated area for monitoring by the assigned medical staff. Follow-up CT scan is performed to exclude complication. If the CT shows no new changes, the patient is discharged. Additionally, anticoagulants, antiplatelets and non-steroidal anti-inflammatory drugs are not allowed.

Results and their discussion. Adequate tissue material was obtained at the first attempt in 143 (96.7%) cases; in 5 (3.3%) cases the repeated procedure was needed. all repeated procedures were needed when the target size was above 5 cm using CT guided biopsy and it was due to tumor necrosis. The procedure was easily tolerated by patients; the significant pain, requiring administration of additional analgetics in postprocedure period was mentioned in 1 (0.6%) case. No complications were detected after US guided procedures; No repeated procedures were

needed as the first one enable to obtain the informative biopsy specimen.

Procedure related complications were detected in 24 (22.6% of all procedures) cases in total on CT guided biopsy among them in 18 (17.0% of complications) cases pneumothorax, in 1 (0.9%) hemothorax and in 5 (4.7%) hemoptysis was detected. Biopsy complication incidence and distribution according biopsy “target” size, applied needle passes, needle diameters and complication management is shown in Table 3.

Hemoptysis and hemothorax was self-limiting in all cases. 13 (12.3%) pneumothorax cases happened to be self-limited; in 3 (2.8%) pneumothorax cases aspiration was needed, and in 2 (1.9%) cases - pleural drainage was required. Focal intraparenchymal hemorrhage along the needle tract is seen on immediate postbiopsy CT in all cases of transpulmonary pass and required no treatment. In all cases of presented material it was possible to find the through-soft-tissue approach for any lung and pleural biopsy “Target” either by US or by CT guidance and there was no need to perform trans-sternal passes.

In the literature other factors that decrease the accuracy of percutaneous lung biopsies include lesion size <10 to 15 mm, and lesions >5 cm that likely demonstrate necrosis [33,18,11]. Decreased diagnostic accuracy for small lesions may be related to sampling error from increased difficulty localizing the lesion [33]. The degree to which diagnostic accuracy is affected is variable among studies but associated with the number of biopsy samples. Tsukada et al. [28] found a 67% accuracy rate for lesions <10 mm and an average of 1.4 needle passes per lesion. Others found

diagnostic accuracy rates of 84 to 88% for lesions <15 to 20 mm and 2.5 to 3 samples per lesion. [14,33,15,25].

On our material of percutaneous lung biopsy accuracy was not determined by lesion small size (<10 to 15 mm); all repeated procedures were needed when the target size was above 5 cm, that likely demonstrate necrosis. Tru-cut 18 and 16 G diameter needle comparison on our material showed higher incidence of pneumothorax when larger diameter needle (16G) was used. This complication was also slightly associated with multiple needle passes.

Although some studies demonstrated a pneumothorax rate of 33 to 60% for lesions <2 cm, another study showed no difference in pneumothorax rate for lesions less than or greater than 2 cm [2,6,8,13,16,32]. As described earlier, biopsy of smaller lesions is technically more difficult, requiring longer procedure times and potentially more needle adjustments that can result in higher complication risks. Lesion depth also affects pneumothorax rate, although this is debated in the literature. Yeow et al. [32], demonstrated a significant increase in pneumothorax rates from 13% for lesions abutting the pleural surface to 29% for lesions where the needle traverses aerated lung, which is likely due to decreased stability of the needle in a short intrapulmonary course leading to pleural tears. On our study increase risk of pneumothorax aspiration and chest tube placement was slightly associated with lesion size <2 cm, multiple needle passes and larger needle diameter. Our study showed no pneumothorax and a higher success rate for biopsy of subpleural lesions and no difference between needle path length regarding pneumothorax appearance.

Tables 3. Complication on CT guided biopsy

Complication on CT guided biopsy (24 in total)																
Target Size	Needle Diameter	Lung														
		Pneumothorax						Hemothorax			Hemoptysis					
		Needle passes									Needle passes			Needle passes		
		One	Two	Three	One	Two	Three	One	Two	Three	One	Two	Three			
Under 2 cm	16 G	2	3	1	1			1								
	18 G	2	3	1						1						
2-5cm	16 G	3	1									2				
	18 G	2										1				
		Drainage			Aspiration			Self limited			Self limited	Self limited				
		Needle passes			Needle passes			Needle passes								
		One	Two	Three	One	Two	Three	One	Two	Three						
Under 2cm	16 G	1		1				2	2							
	18 G						1	2	3							
2-5cm	16 G					1		2								
	18 G					1		2								

Higher rates of bleeding are thought to occur with smaller lesions because of the increased technical difficulty requiring more needle corrections and longer dwell times [13]. Other factors, such as needle size, number of biopsy specimens, pleural puncture site, positioning after needle biopsy, location of the lung lesions, patient age, and CT evidence of emphysema, do not appear to be associated with an increased risk of bleeding [13,32]. Intrapulmonary hemorrhage may be protective against the development of pneumothorax, effectively sealing the biopsy tract [13,26]. Although bleeding can be worrisome to patients, especially if it results in hemoptysis, 86% of pulmonary bleeding is minor alveolar hemorrhage along the needle tract only visible as ground-glass opacity on CT, and it is rarely life threatening [32]. On our material higher bleeding rates are associated with smaller lesions (<2 cm) and large needle diameter. Preprocedural patient selection and planning is extremely important in minimizing the complications by hemorrhage. Anticoagulants should be held as described in the preprocedural evaluation section. Central and large pulmonary vessels should be avoided when planning a trajectory for the biopsy needle so as to avoid bleeding complications. If the patient develops significant hemoptysis, the procedure should be terminated immediately. Once the needles are removed, the patient should be placed in a position with the biopsy side down. On our study hemoptysis was not associated with lesion size, needle diameter, multiple needle passes and all of them were self limited.

Air embolism is very rare complication. Symptoms of air embolism include arrhythmias, hypoxia, cardiovascular collapse, and rarely stroke. In an attempt to minimize air embolism, the biopsy needle should always be occluded by the inner stylet, drops of saline, or a finger. On our study we do not have any air embolism cases.

It should be mentioned that in some cases using US guided biopsy multiple needle passes were used, but this circumstance is not important as needle was not traversing the lung tissue and color Doppler was used in order to avoid vessel damage in all US guided biopsies. No procedural complications were observed on US guidance cases.

Conclusions:

Percutaneous CT-guided lung and pleural masses biopsy is an effective, highly accurate, and safe method of obtaining tissue for the diagnosis of indeterminate pulmonary lesions. Appropriate preprocedural planning, patient preparation, and adherence to strict procedural routine can minimize the risks associated with lung biopsy. However, it is important to counsel patients appropriately in advance of the procedure regarding their individual procedural risk of complications such as pneumothorax and pulmonary hemorrhage with regard to their lesion, presence or absence of underlying lung disease, and local expertise.

US is the most often used imaging modality for accessing the peripheral, pleural-based lesions producing acoustic

window as ultrasound beam does not pass through air. US provides with real-time visualization with multiplanar capability of the needle advancement, allowing accurate placement of the needle. It is a safe (no radiation), quick, and low-cost modality. It should be used whenever possible and appropriate. So, ultrasound is a “Gold Standard” for procedure guidance if the “target” can be adequately imaged by this technique.

Pneumothorax and hemothorax is associated with multiple needle passes, lesion size <2 cm and larger diameter needle use. The safety and biopsy procedure success high rate proves the use of Imaging Guided Percutaneous Core Biopsy of Pulmonary and Pleural Masses as a first choice procedure when the pulmonary and pleural mass morphology is needed.

REFERENCE

1. Anderson JM, Murchison J, Patel D. CT guided lung biopsy: factors influencing diagnosing yield and complication rate. *Clinical Radiology* 2003; 58: 791-7.
2. Ang Hyun Choi, Eun Jin Chae, Ji-Eun Kim, Eun Young Kim Percutaneous CT-Guided Aspiration and Core Biopsy of Pulmonary Nodules Smaller Than 1 cm: Analysis of Outcomes of 305 Procedures from a Tertiary Referral Center. *American Journal of Roentgenology* 2013; 201: 5.
3. Bandi V, Lunn, W, Ernst A. et al. Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor. *Chest*. 2008; 133: 881–886.
4. Barnes D, Souza S, Entwisle J, The role of the percutaneous biopsy in the involving diagnosis and threatment of lung cancer. *Clinical Radiology* 2010; 65:951-2.
5. Birchard KR. Transthoracic needle biopsy. *Seminars in Interventional Radiology* 2011; 28:87-97.
6. Carol C. Wu, Michael M. Maher and Jo-Anne O. Shepard Complications of CT-Guided Percutaneous Needle Biopsy of the Chest: Prevention and Management. *American Journal of Roentgenology* 2011; 196: 6.
7. Chen CM, Cheng GW, Cheung YC, Lin G, Hsach JJ, Hsu T, et al. Computed tomography –guided core-needle biopsy specimens demonstrate epidermal growth factor receptor mutations in patients with non - small - sell lung cancer. *Acta Radiologica* 2008; 49: 991-4.
8. Covey AM, Gandhi R, Brody LA, Getrajdman G, Thaler HT, Brown KT. Factors associated with pneumothorax and pneumothorax requiring treatment after percutaneous lung biopsy in 443 consecutive patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15(5): 479–483.
9. Cox JE, Chiles C, McManus CM, Aquino SL, Choplin RH. Transthoracic needle aspiration biopsy: variables that affect risk of pneumothorax. *Radiology*. 1999;212:165–168.
10. Eberhardt R, Ernst A, F. J. F. Herth Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm. *ERJ* 2009; 34(6): 1284-1287.
11. Heck SL, Blom P, Berstad A. Accuracy and complications

in computed tomography fluoroscopy-guided needle biopsies of lung masses. *Eur Radiol.* 2006; 16(6):1387–1392.

12. I-Chen Tsai, Wei-Lin Tsai, Min-Chi Chen, CT-Guided Core Biopsy of Lung Lesions: A Primer. *American Journal of Roentgenology* 2009; 193: 5.

13. Khan MF, Straub R, Moghaddam SR. et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *Eur Radiol.* 2008; 18(7): 1356–1363.

14. Klein JS, Salomon G, Stewart EA. Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients. *Radiology* 1996; 198(3):715–720.

15. Kothary N, Lock L, Sze DY, Hofmann LV. Computed tomography-guided percutaneous needle biopsy of pulmonary nodules: impact of nodule size on diagnostic accuracy. 2009; 10(5):360-3.

16. Laurent F, Latrabe V, Vergier B, Montaudon M, Vernejoux J M, Dubrez J. CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle. *Clin Radiol.* 2000; 55(4):281–287.

17. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung T J. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 2007; 106(1):164–177.

18. Montaudon M, Latrabe V, Pariente A, Corneloup O, Begueret H, Laurent F. Factors influencing accuracy of CT-guided percutaneous biopsies of pulmonary lesions. *Eur Radiol.* 2004;14(7):1234–1240.

19. Moore EH. Technical aspects of needle aspiration lung biopsy: a personal perspective. *Radiology* 1998; 208:303–318.

20. Nema M, Fadhil A. Accuracy and Safety of Ct guided transthoracic needle biopsy. *Fac Med Baghdad* 2012; 54: 1.

21. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutation in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.

22. Saji H, Nakamura H, Tsuchida T. et al. The incidence and the risk of pneumothorax and chest tube placement after percutaneous CT-guided lung biopsy: the angle of the needle trajectory is a novel predictor. *Chest.* 2002; 121(5):1521–1526.

23. Shulman L, Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:271–277.

24. Tanaka J, Sonomura T, Shioyama Y. et al. “Oblique path” - the optimal needle path for computed tomography-guided biopsy of small subpleural lesions. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1996; 19(5): 332–334.

25. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y. et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol.* 2006; 59(1): 60-64.

26. Topal U, Berkman Y M. Effect of needle tract bleeding on occurrence of pneumothorax after transthoracic needle biopsy. *Eur J Radiol.* 2005; 53(3): 495–499.

27. Tsai IC, Tsai WL, Chen MC, Chang GC, Tzeng WS, Chan SW, et al. CT-guided core biopsy of lung lesions: a primer. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193: 1228–1235.

28. Tsukada H, Satou T, Iwashima A, Souma T. Diagnostic accuracy of CT-guided automated needle biopsy of lung nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175(1): 239–243.

29. Wallace AB, Suh RD. Percutaneous transthoracic needle biopsy: special considerations and techniques used in lung transplant recipients. *Semin Intervent Radiol.* 2004; 21: 247–258.

30. West H, Harpole D, Travis W, Histologic considerations for individualized systemic therapy approaches for the management of non-small cell cancer. *Chest* 2009; 136:1112-8.

31. Wu CC, Maher MM, Shepard J-AO. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 196(6):678-82.

32. Yeow K-M, Su I-H, Pan K-T. et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest.* 2004;126(3):748–754.

33. Yeow K-M, Tsay P-K, Cheung Y-C, Lui K-W, Pan K-T, Chou A S-B. Factors affecting diagnostic accuracy of CT-guided coaxial cutting needle lung biopsy: retrospective analysis of 631 procedures. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14(5):581–588.

SUMMARY

IMAGING GUIDED PERCUTANEOUS CORE BIOPSY OF PULMONARY AND PLEURAL MASSES – TECHNIQUE AND COMPLICATIONS

¹Azrumelashvili T., ¹Mizandari M., ²Dundua T.

¹Tbilisi State Medical University, High Technology Medical Center - University Clinic; ²Clinic Cortex, Tbilisi, Georgia

Paper presents the ultrasound (US) and computed tomography (CT) guided percutaneous lung core biopsy technique and procedure associated complications. 148 percutaneous biopsies of lung and pleural lesions were performed in 143 patients (in 5 (3.4%) cases the repeated procedure was needed). Procedure was guided by US in 42 cases, by CT - in 106 cases. Post-biopsy CT scan was performed and patients observed for any complications. No complications were detected after US guided procedures; No major complications were detected after CT guided biopsy procedures; minor complications (pneumothorax, hemothorax and hemoptysis) were detected in 24 (22.6%) cases. In 18 (17.0%) cases pneumothorax, in 1 (0.9%) cases - hemothorax and in 5 (4.7%) cases hemoptysis was detected on CT guided procedures. All hemothorax and hemoptysis and 13 (12.3%) pneumothorax cases happened to be self-limited; in 3 (2.8%) pneumothorax cases aspiration and in 2 (1.9%) cases - pleural drainage was needed.

Ultrasound is the most efficient for biopsy guidance if the "target" can be adequately imaged by this technique. If US guidance is impossible biopsy should be performed

under CT guidance. Pneumothorax and hemothorax was associated with multiple needle passes, lesion diameter <2 cm and larger diameter needle use. Hemoptysis was not associated with multiple needle passes, lesion size and larger diameter needle. No air embolism was detected on our study. The safety and biopsy procedure success high rate proves the use of imaging guided percutaneous core biopsy of pulmonary and pleural masses as a first choice procedure when the lung or pleural mass morphology is needed.

Keywords: lung, pleura, imaging guided percutaneous core biopsy, US, CT.

РЕЗЮМЕ

МЕТОДИКА И ОСЛОЖНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ТКАНЕВОЙ БИОПСИИ ОБРАЗОВАНИЙ ПЛЕВРЫ И ЛЕГКИХ ПОД КОНТРОЛЕМ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

¹Азрумелашвили Т.С., ¹Мизандари М.Г., ²Дундуа Т.Т.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Центр высоких медицинских технологий - Университетская клиника; ²Клиника Кортекс, Тбилиси, Грузия

В статье представлены данные чрескожной тканевой биопсии 143 больных под контролем компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) и проанализированы возможные осложнения. Проведено 148 биопсионных процедур плевры и легких. Проведение повторной биопсии потребовалось в 5 (3,4%) случаях. В 42 случаях биопсия проводилась под контролем УЗИ, в 106 случаях - под контролем КТ. С целью выявления осложнений больным проводили после-биопсионное КТ исследование. После биопсии под контролем УЗИ никаких осложнений не выявлено. После биопсии под контролем КТ в 24 (22,6%) случаях выявлены незначительные осложнения: в 18 случаях (17,0%) пневмоторакс, в 1 (0,9%) – гемоторакс и в 5 (4,7%) случаях гемоптизис. При всех случаях гемоторакса и гемоптизиса, а также в 13 (12,3%) случаях пневмоторакса какого-либо вмешательства не потребовалось; в 3 (2,8%) случаях пневмоторакса пришлось прибегнуть к аспирации, а в остальных 2 случаях (1,9%) – к дренированию плевральной полости. Развитие пневмоторакса и гемоторакса связано с необходимостью проведения множественных пункций, употреблением иглы большого диаметра, а также размером „цели” менее 2 см. Высокий уровень информативности и достаточно высокая безопасность чрескожной биопсии под контролем методов визуализации позволяют рекомендовать ее для широкого применения при необходимости изучения морфологии плевральных и легочных образований.

რეზიუმე

გამოსახვის მეთოდთა კონტროლით შესრულებული ფილტვის და პლევრის წარმონაქმნთა პერკუტანული ბიოფსია - მეთოდისა და გართულებები

¹თ. აზრუმელაშვილი, ¹მ. მიზანდარი, ²თ. დუნდუა

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი - საუნივერსიტეტო კლინიკა; ²კლინიკა კორტექსი, თბილისი, საქართველო

ფილტვის და პლევრის წარმონაქმნთა გამოსახვის მეთოდთა კონტროლით შესრულებული პერკუტანული ბიოფსია წარმოადგენს ზუსტ და უსაფრთხო მეთოდს, რომელიც უზრუნველყოფს დიაგნოსტიკური მასალის მიღებას გულმკერდის ნებისმიერი ლოკალიზაციის წარმონაქმნის შემთხვევაში, ხოლო ადეკვატური მკურნალობის შერჩევა ხშირად შეუძლებელია პათოლოგიური პროცესის მორფოლოგიური შესწავლის გარეშე.

კვლევაში ჩართულ 143 პაციენტს ჩატარდა ფილტვის და პლევრის წარმონაქმნთა 148 პერკუტანული ქსოვილოვანი ბიოფსია; აქედან 42 პროცედურა ჩატარდა ულტრაბგერითი კონტროლით, ხოლო 106 - კომპიუტერული ტომოგრაფიის კონტროლით. მანიპულაციის შემდგომი გართულებების გამორიცხვის მიზნით საკონტროლო კომპიუტერული ტომოგრაფია შესრულდა ყველა კომპიუტერული ტომოგრაფიის კონტროლით შესრულებულ ფილტვის ბიოფსიის დროს. მასალა პისტოლოგიური კვლევისთვის პირველივე ცდით მიღებულ იქნა 143 (96.6%) შემთხვევაში; განმეორებითი ბიოფსია საჭირო გახდა 5 (3.4%) შემთხვევაში. ბიოფსიის შემდეგ მნიშვნელოვანი გართულებები არ დაფიქსირებულა; მცირე გართულებები (პნევმოთორაქსი, პემოთორაქსი და პემოპტიზისი) გამოვლინდა 24 (22.6%) შემთხვევაში. ყველა აღნიშნულ გართულებას ადგილი ჰქონდა მხოლოდ კტ კონტროლით შესრულებული ბიოფსიის შემდეგ; ულტრაბგერითი კონტროლით შესრულებული ბიოფსიის შემდგომ გართულებები არ დაფიქსირებულა. პნევმოთორაქსი დაფიქსირდა 18 (17.0%), პემოთორაქსი - 1 (0.9%) და პემოპტიზისი - 5 (4.7%) შემთხვევაში. გართულებათა საერთო რაოდენობიდან პნევმოთორაქსის 13 (12.3%) შემთხვევაში, ასევე პემოთორაქსის და პემოპტიზისის ყველა შემთხვევაში პაციენტებს არ დასჭირდათ დამატებითი სამკურნალო ჩარევა; პნევმოთორაქსის 3 (2.8%) შემთხვევაში საჭირო გახდა ასპირაცია, ხოლო 2 (1.9%) შემთხვევაში - პლევრის დრენირება.

ამრიგად, გამოსახვის მეთოდთა კონტროლით შესრულებული ფილტვის და პლევრის წარმონაქმნთა პერკუტანული ბიოფსია წარმოადგენს უსაფრთო

და მაღალინფორმაციულ კვლევის მეთოდს, გამოყენებული უნდა იყოს არჩევის მეთოდად გულმკერდის პათოლოგიათა მორფოლოგიური ვერიფიკირების მიზნით.

BASAL CELL CARCINOMA OF THE HEAD-AND-NECK REGION: A SINGLE CENTER ANALYSIS OF 1,750 TUMORS

¹Tourli I.A., ¹Langner D., ²Haroske G., ³Tchernev G., ⁴Lotti T., ¹Wollina U.

¹Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany; ²Institute of Pathology "Georg Schmorl", Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany;

³Ambulatory Clinic for Dermatology and Venereology, University Hospital Lozenetz, Sofia, Bulgaria;

⁴Chair of Dermatology at University of Rome "G. Marconi", Rome, Italy

The most common cancer world-wide is basal cell carcinoma (BCC) with a raising incidence [18]. In Germany the incidence rate of non-melanoma skin cancer (NMSC) has increased from 43.1 in 1988 to 105.2-115.0 in 2010. About 80 % of all NMSC is represented by BCC [12,30].

Diagnosis of BCC is primarily made clinically. Due to the occurrence of tumor mimicry this can be challenging. Eventually diagnosis must be confirmed by histopathology [37].

The most prevalent anatomical localization of BCC is the head-and-neck region underlining the causative role of exposure to ultraviolet radiation (UVR). A latency period of several decades is commonly observed [26]. Exposure to artificial UVR like tanning beds has become an important risk factor particularly in younger age with a potential of addiction. The negative effects of artificial UVR can be aggravated by the presence of melanocortin receptor-1 gene variants [22,28,31].

BCC is currently understood as an epithelial malignancy arising from either touch dome epithelia (for superficial BCC subtypes) or hair follicle stem cells (for nodular BCC variants) [25,45]. Animal studies and studies in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz) demonstrated the role of the Sonic hedgehog (SHH) signaling pathway in BCC development. Inactivating mutations of the PTCH gene, which encodes for a SHH receptor, can lead to overactivation of the SHH pathway resulting in the occurrence of multiple BCC lesions as in Gorlin-Goltz syndrome. Activating somatic mutations of Smoothed (SMO), encoding a down-stream G-protein coupled membrane protein to PTCH, are thought to act as a proto-oncogene and to facilitate BCC development.

SMO activates transcription factors of the Kruppel family of zinc finger proteins named GLI. GLI regulates the stem cell proliferation and is negatively controlled by p53 [3]. The second most common finding to SHH abnormalities is a mutation of TP53, the tumor suppressor gene. Other pathways such as mutations of CDKN2A locus or members of the ras family may be found in a minority of tumors [20]. Epigenetic gene silencing by promoter hypermethylation contributes putatively to BCC development [8].

Despite all efforts in drug therapy of BCC, surgical excision remains the gold standard for treatment [15,16,34,38]. MOHS surgery employs a three-dimension evaluation of resection margins to ensure a complete skin-sparing removal of the tumor. This technique has the lowest recurrence rates but causes higher costs compared to wide excision [16,23,35].

In the presented paper we analyzed the BCC lesions of head-and-neck region in a large single-center study.

Material and methods. This is a retrospective single-center analysis at the Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany. We included all the patients treated between January 2008 and December 2012 for BCC of the head-and-neck region.

Demographic data of patients and comorbidities were analyzed. We classified the tumors according to histological type, stage, tumor size and localization and resection status, i.e. R0 for complete excision and R1 for positive tumor margins [11]. The surgical method of tumor removal was also assessed.

Recurrence rates were calculated by surgical protocols and pathology files. Additionally a representative sample of patients had been contacted by phone in 2013 for long-term outcome.

Collected data were analyzed by descriptive statistics using SPSS for Windows® 23 (Chi-square test, Phi-coefficient, Cramer's V-coefficient, and logistic regression). Values of variables are presented as percentages and mean values with standard deviations. Separate groups were compared by Chi-square test. A $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results and their discussion. We identified 1,380 patients treated for 1,750 BCC lesions. There was a slight predominance of female patients (746; 54.1%). The age range was 21 years to 103 years. The mean age of patients was 74.3 ± 11.4 years. Male patients were younger (mean 72.3 years) compared to female patients (mean age 80.7 years). 89.3% of the patients were ≥ 60 years of age (Fig.1).

Risk factors

Only two patients had a previous radiotherapy, two younger female patients used indoor tanning extensively. One patient was under immunosuppressive treatment, none were exposed to high concentrations of arsenics. All patients were Caucasians although this was not an inclusion criterion. More than 90% had a Fitzpatrick skin phototype I or II. Outdoor work is a known risk factor, however it has not been analyzed in this study [6].

Tumor characteristics

The most common tumor localization was the nose (31% of tumors) followed by the forehead (23.0%), periocular region (9.4%), and neck (8.3%). The most common parts of the nose were the sidewalls and the nose tip.

The predominant histologic type was solid BCC that accounted for 62.3% of tumors ($n=1091$). Mixed type was the second most common with 496 (28.3%). The high-risk histologic types were observed less common: morphea-like 3.3%, metatypical 0.9%, micronodular 0.5%, and infiltrative 0.2%. All together 12 tumors types fulfilled the criteria of a giant BCC (5 solid, 1 morphea-like, and 6 mixed type). Five tumors were infiltrating muscles, cartilage or perineural sheaths.

The tumor size was classified into 5 categories (Table 1). Tumor stage was assessed. Of the 1,750 BCC lesions, 1,224 tumors were stage I, 504 were stage II, and 15 were stage III. Tumor stage could not be identified in 7 tumors. Tumor size at the time of diagnosis was not statistically significantly different between male and female patients although the latter exhibited a trend to smaller tumors (< 5 mm) (females 17.6%, males 12.9%). Tumors of ≥ 20 mm size were seen more often in males (females 26.6%, males 30.6%).

Treatment

Most tumors were removed surgically by delayed MOHS technique (77.0%). Here formalin-fixed material was used [19]. Wide surgical excision was performed in 22.8%. Two tumors were treated by radiotherapy only; one tumor was

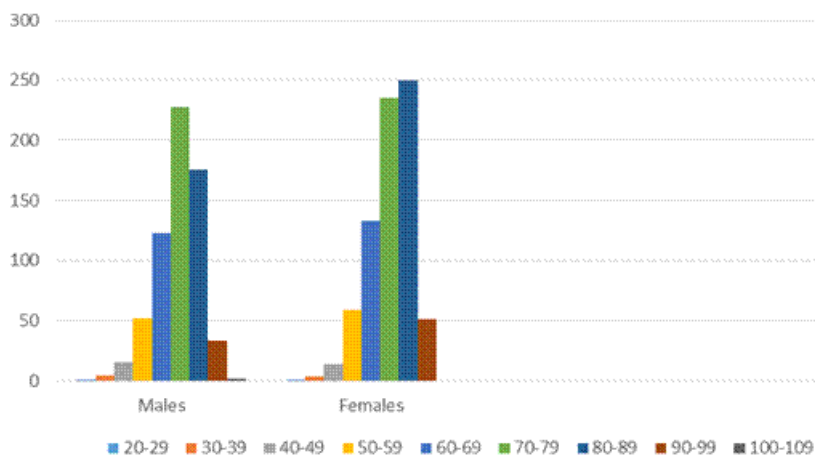


Fig. 1. Age distribution among male and female patients with BCC (age groups of 10 years)

Table 1. Tumor size

Category	Tumor size (mm)	Number of tumors	Percentage
I	<5	269	15.4
II	5-9	370	21.1
III	10-19	604	34.5
IV	20-49	486	27.8
V	≥ 50	12	0.7
Unknown	Not available	9	0.5

removed by curettage and one was treated by surgery in combination with radiotherapy.

Among the 1,750 tumors 85 were recurrent BCC cases referred by dermatologists to our department. Delayed MOHS technique was employed in treatment of 76.5% of primary BCCs and in 85.9% of recurrent BCCs.

After the first therapeutic intervention 70.0% of tumors were R0, 29.9% R1 and 0.1% R2. Of the R1-resections 43.5% were on the nose, 36% in the periocular region and 30% on the ears. Surprisingly 32.4% of R1 resections were observed among TNM stage I tumors. Secondary treatment in R1-resected tumors was delayed MOHS surgery in 81.6% of tumors. In 18.4% one MOHS session was sufficient, 74.8% needed two sessions, 4.8% three and 2.1% four sessions.

Remaining tumors were treated by radiotherapy and other modalities. Defect closure was realized by various flaps and grafts (Fig. 2).

Recurrence rates and risk factors for recurrence

The recurrence rate of BCC was 1.6% (28 tumors of 1,750, Table 2). The highest recurrence rate was seen among morphea-like BCC with 15.5% compared to 3.9% among solid BCC.

The recurrence rate among R0 resected tumors was 0.24% compared to 19.8% among R1-resections (Pearson's Chi-square 56.000). The majority of recurrences occurred within the first 5 year-interval (64%) after treatment.

Multivariate analysis of risk factors for recurrences demonstrated an Odd's ratio of 54.89 (95% confidence interval, 21.16, 142.37) in case of R1 resection status. Gender had a minor influence with a slight benefit toward males versus females (Odd's ratio 0.51; 95% confidence interval, 0.28, 0.92). The age of the patients had no impact on recurrence rate.

Discussion. BCC is the most common malignancy in humans. Most tumors occur in the head-an-neck region due to the causative role of UVR exposure [18]. The most common affected site in our study was the nose (31%). This is in line with other studies from Europe and Asia, where up to 50% of facial BCC lesions were located on the nose [1,17,27]. Thus, BCC is the most common skin tumor of the nose [39].

The mean age in our study cohort was 74.3 years. This is supported by other investigations [2,18,27]. The age peak was about 8 years earlier in males than in females. This could be attributed to a higher percentage of males in outdoor profession [6]. Due to the ethnic background no pigmented facial BCC lesions were observed. In patients with darker skin and high UVR-exposure pigmented BCCs are usually seen in up to 22% [17].

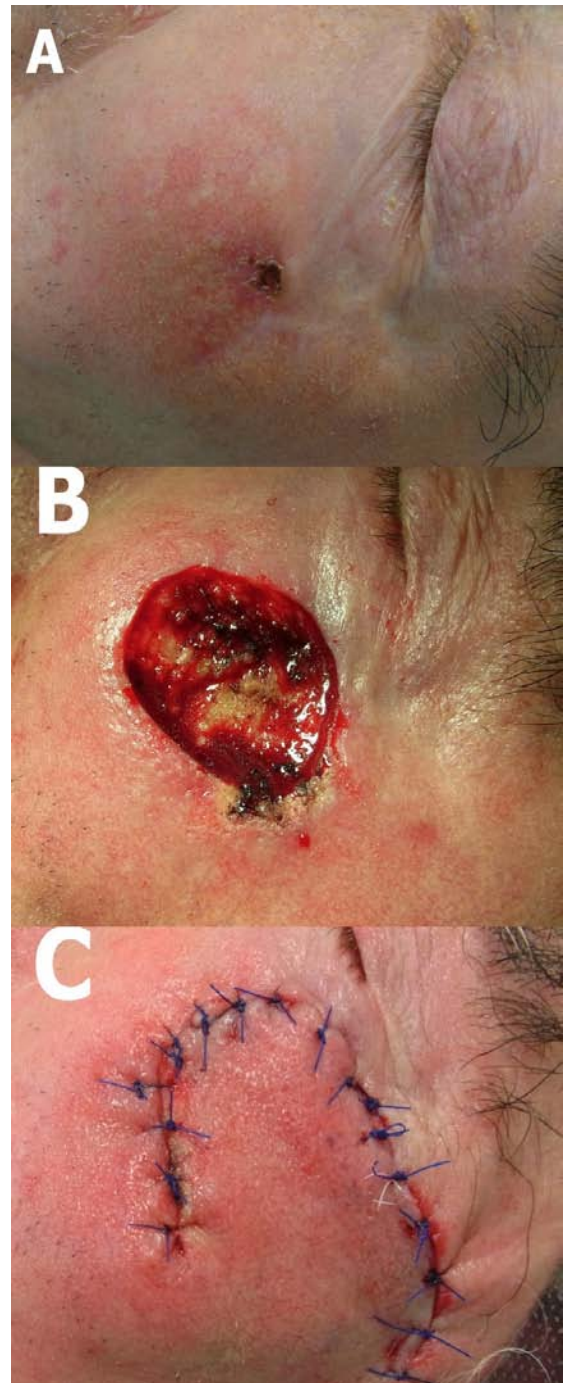


Fig. 2. Morphea-like BCC of the cheek with ill-defined borders (a). Defect after delayed Mohs surgery (b). Closure by cheek rotational flap

Surgical removal is still the most effective treatment for BCC [5]. Smaller tumors may be underestimated while planning their resection. About 1/3 of all BCCs with an R1 resection were of stage I.

In a randomized trial comparing surgery with radiotherapy the 4-year recurrence rate was 0.7% (surgery) versus 7.5% (radiotherapy) with better esthetics after surgery [4]. In the present study the recurrence rate was 1.6% with a

Table 2. Relationship between recurrence rate and surgical modalities

BCCs	Recurrence rate	
	Delayed Mohs	Wide excision surgery
Primary	0.23%	1.4%
Secondary	4.7%	28.2%

follow-up between 2 and 6 years. Other groups reported recurrence rates after R0 excision in 2.7% to 5.9% [9,10]. Recurrence rates with MOHS surgery were 0.7% after mean follow-up of 5 years in a trial by Häfner et al. [13]. The 10-year cumulative recurrence probabilities in a study from the Netherlands were 4.4% (MOHS) and 12.2% (wide excision) [35].

The recurrence rate is dependent of the resection status. Borghi et al. [7] observed recurrences in 3% of BCCs after R0 resection compared to 8% after R1 resection. Codazzi et al. [9] reported a recurrence rate of 26.8% after incomplete excision. Hallock and Lutz [14] observed recurrences in only 3.2% and suggested therefore a wait-and-see strategy in case of R1-resections. Their mean follow-up was 3.6 possibly resulting in underestimation of the risk of recurrence. In the present study, we noted a highly significant difference in recurrence rates of R0 resected BCCs (0.24%) versus R1 resected tumors (19.8%). Based on our data and other studies we recommend an immediate surgical re-treatment in case of R1 resection whenever possible to avoid the risk of significant morbidity [24,40].

MOHS surgery is a method for tissue sparing R0 resection [16,19]. Tissue sparing techniques are a demanded standard for head-and-neck BCC. Veronese et al. [36] observed recurrence rates after MOHS surgery in 3.4% for primary BCCs and 4.9% for secondary BCCs. Rowe et al. [29] and Miller et al. [21] reported 1.0% and 0.88% for primary BCCs and 5.6% for recurrent (secondary) BCCs. The present study revealed recurrences with delayed MOHS method in 0.23% of primary BCCs and 4.7% for secondary BCCs.

The surgical armamentarium offers a great variety of flaps and grafts to deal with such tumors (Fig. 2) [32,33,41-43]. In case of advanced tumors an interdisciplinary approach is recommended to ensure a good quality of life [44].

In conclusion, BCCs are important tumors of the head-and-neck region. Because of morbidity and costs a thoughtful and controlled therapeutic approach is necessary. We highly recommend re-treatment of tumors with incomplete excision within a short window of time for the benefit of patients.

Acknowledgements.

We wish to thank Prof. Peter Schlattmann (IMSID, University of Jena) for statistical support.

REFERENCES

1. Abbas OL, Borman H. Basal cell carcinoma: a single-center experience. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:246542.
2. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in basal cell carcinoma incidence and identification of high-risk subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151:976-81.
3. Athar M, Li C, Kim AL, Spiegelman VS, Bickers DR. Sonic hedgehog signaling in basal cell nevus syndrome. *Cancer Res.* 2014;74:4967-75.
4. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer.* 1997;76:100-6.
5. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD003412.
6. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol.* 2011;165:612-25.
7. Borghi A, Corazza M, Ricci M, Perazzolli G, Virgili A. Basal cell carcinoma incompletely excised: a case-control study on recurrence. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014 [Epub ahead of print].
8. Brinkhuizen T, van den Hurk K, Winnepenninckx VJ, et al. Epigenetic changes in basal cell carcinoma affect SHH and WNT signaling components. *PLoS One.* 2012;7:e51710.
9. Codazzi D, Van Der Velden J, Carminati M, et al. Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas. Associated risk factors and preferred surgical management. *J Plast Surg Hand Surg.* 2014;48:38-43.
10. Demirseren DD, Ceran C, Aksam B, Demirseren ME, Metin A. Basal cell carcinoma of the head and neck region: a retrospective analysis of completely excised 331 cases. *J Skin Cancer.* 2014;2014:858636.
11. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds). *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th Printing. 6th ed. Berlin: Springer; 2010.
12. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol.* 2014;134:43-50.
13. Häfner HM, Breuninger H, Moehrle M, Trilling B, Krimmel M. 3D histology-guided surgery for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: recurrence rates and clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:943-8.

14. Hallock GG, Lutz DA. A prospective study of the accuracy of the surgeon's diagnosis and significance of positive margins in nonmelanoma skin cancers. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 107:942-7.
15. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, et al. Brief S2k guidelines--Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11 (Suppl 3):10-6.
16. Kauvar AN, Cronin T Jr, Roenigk R, Hruza G, Bennett R; American Society for Dermatologic Surgery. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg.* 2015;41:550-71.
17. Kumar S, Mahajan BB, Kaur S, et al. A study of basal cell carcinoma in South Asians for risk factor and clinicopathological characterization: a hospital based study. *J Skin Cancer.* 2014;2014:173582.
18. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:120-40.
19. Löser C, Rompel R, Breuninger H, et al. Microscopically controlled surgery (MCS). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:920-5.
20. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88:167-79.
21. Miller PK, Roenigk RK, Brodland DG, Randle HW. Cutaneous micrographic surgery: Mohs procedure. *Mayo Clin Proc.* 1992;67:971-80.
22. Molinaro AM, Ferrucci LM, Cartmel B, et al. Indoor tanning and the MC1R genotype: risk prediction for basal cell carcinoma risk in young people. *Am J Epidemiol.* 2015;181:908-16.
23. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol.* 2008;9:1149-56.
24. Palmer VM, Wilson PR. Incompletely excised basal cell carcinoma: residual tumor rates at Mohs re-excision. *Dermatol Surg.* 2013;39:706-18.
25. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell.* 2015;16:400-12.
26. Porceddu SV, Veness MJ, Guminski A. Nonmelanoma cutaneous head and neck cancer and Merkel cell carcinoma: current concepts, advances, and controversies. *J Clin Oncol.* 2015; 33:3338-45.
27. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol.* 2006;155:401-7.
28. Reed DD. Ultra-violet indoor tanning addiction: a reinforcer pathology interpretation. *Addict Behav.* 2015;41:247-51.
29. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:424-31.
30. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:788-97.
31. Tagliabue E, Fargnoli MC, Gandini S, et al. MC1R gene variants and non-melanoma skin cancer: a pooled-analysis from the M-SKIP project. *Br J Cancer.* 2015;113:354-63.
32. Tchernev G, Ananiev J, Cardoso JC, Wollina U. Metatypical Basal cell carcinomas: a successful surgical approach to two cases with different tumor locations. *Maedica (Buchar).* 2014;9:79-82.
33. Tchernev G, Chokoeva AA, Penev PK, et al. Relapsing advanced metatypical basal cell carcinomas (MTBCC) of the face: surgical modalities. *Wien Med Wochenschr.* 2014;164:529-35.
34. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24:312-29.
35. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer.* 2014;50:3011-20.
36. Veronese F, Farinelli P, Zavattaro E, et al. Basal cell carcinoma of the head region: therapeutical results of 350 lesions treated with Mohs micrographic surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:838-43.
37. Wollina U, Schönlebe J, Tchernev G, Chokoeva AA, Lotti T. Basal cell carcinoma or not Basal cell carcinoma? That is the question! *J Biol Regul Homeost Agent.* 2015;29(1 Suppl):81-6.
38. Wollina U, Tchernev G. Advanced basal cell carcinoma. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163:347-53.
39. Wollina U. Epithelial tumors of the outer nose. *Indian J Dermatol.* 2003;48:194-9.
40. Wollina U, Helm C, Schreiber A, Brandl HG. Extensive cranial infiltration by basal cell carcinoma. *J Cutan Med Surg.* 2006;10:257-8.
41. Wollina U. Reconstructive surgery in advanced perioral non-melanoma skin cancer. Results in elderly patients. *J Dermatol Case Rep.* 2014;8:103-7.
42. Wollina U. Repair of facial defect > 3cm after delayed Mohs surgery for skin tumors. A 3-year analysis. *Acta Dermatovener Croat.* 2015;23 [in press].
43. Wollina U, Bennewitz A, Langner D. Basal cell carcinoma of the outer nose: overview on surgical techniques and analysis of 312 patients. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7:143-50.
44. Wollina U, Pabst F, Krönert C, et al. High-risk basal cell carcinoma: an update. *Expert Rev Dermatol.* 2010;5:357-68.
45. Xiao Y, Thoresen DT, Williams JS, et al. Neural Hedgehog signaling maintains stem cell renewal in the sensory touch dome epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:7195-200.

SUMMARY

BASAL CELL CARCINOMA OF THE HEAD-AND-NECK REGION: A SINGLE CENTER ANALYSIS OF 1,750 TUMORS

¹Tourli I.A., ¹Langner D., ²Haroske G., ³Tchernev G., ⁴Lotti T., ¹Wollina U.

¹Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany; ²Institute of Pathology "Georg Schmorl", Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany; ³Ambulatory Clinic for Dermatology and Venereology, University Hospital Lozenetz, Sofia, Bulgaria; ⁴Chair of Dermatology at University of Rome "G. Marconi", Rome, Italy

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignancy in humans with a pre-dominance for the sun-exposed head-and-neck region. Its incidence is rising world-wide. Early detection and appropriate treatment ensures an excellent prognosis.

We analyzed patients with BCC of the head-and-neck region treated at our Department from January 2008 to December 2012 with a follow-up between 2 to 6 years. Data were collected retrospectively.

During a 4-year period, 1,750 BCC lesions of head-and-neck region were excised from 1,380 patients. Distribution of gender among the patients was nearly even. Mean age of patients was 74.3±11.4 years. Solid histological subtype dominated the series. Most tumors were removed surgically by delayed MOHS technique (77.0%). The recurrence rate of BCC was 1.6%. The highest recurrence rate of 15.5% was seen in cases of morphea-like BCC compared to 3.9% among solid BCC. The recurrence rate among R0 resected tumors was 0.24% compared to 19.8% among R1-resections (Pearson's Chi-square 56.000). The majority of recurrences occurred within the first 5 year-interval (64%). Multivariate analysis of risk factors for recurrences demonstrated an Odd's ratio for recurrences of 54.89 (95% confidence interval, 21.16, 142.37) in case of R1-resection status. Gender had a minor influence with a slight benefit toward males versus females (Odd's ratio 0.51; 95% confidence interval, 0.28, 0.92). The age of the patients had no impact on recurrence rate.

Although there is relatively low mortality attributable to BCC, the morbidity and cost of treatment are significant. Surgical excision remains the mainstay of treatment. For head-and-neck BCC, delayed MOHS surgery offers significantly lower recurrence in both primary BCC and recurrent (secondary) BCC.

Keywords: Non-melanoma skin cancer; basal cell carcinoma; surgery; MOHS surgery; histology; recurrence rate.

РЕЗЮМЕ

БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ: АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛЕЧЕНИЯ 1750 СЛУЧАЕВ

¹Тоурли И.А., ¹Лангнер Д., ²Хароуске Г., ³Чернев Г., ⁴Лоти Т., ¹Волина У.

¹Академический учебный госпиталь Дрезден-Фридрихштадт, департамент дерматологии и аллергологии, Дрезден, Германия; ²Академический учебный госпиталь Дрезден-Фридрихштадт, Институт патологии «Джордж Шморл», Дрезден, Германия; ³Университетский госпиталь Лозенец, Поликлиника дерматологии и венерологии, София, Болгария; ⁴Римский университет им. Дж. Маркони, кафедра дерматологии, Рим, Италия

Базально-клеточная карцинома (БКК) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, превалирующим в области незащищенного от солнечной радиации кожного покрова головы и шеи. В мире отмечена возрастающая частота данной патологии. Раннее выявление и адекватное лечение обеспечивают благополучный прогноз.

Проанализированы ретроспективные данные пациентов с БКК области головы и шеи, лечившихся в нашем отделении с января 2008 года по декабрь 2012 года с последующим наблюдением от 2 до 6 лет.

За период с января 2008 по декабрь 2012 гг. у 1380 пациентов было удалено 1750 злокачественных новообразований БКК области головы и шеи. Половое распределение пациентов было приблизительно равным. Средний возраст больных составил 74,3±11,4 лет. В серии преобладают опухоли твердого гистологического подтипа. Большинство опухолей (77,0%) были удалены хирургическим методом МОHS. Частота рецидивов БКК составила 1,6%. Самая высокая частота рецидивов была отмечена при наличии склеродермоподобной БКК (15,5%) в сравнении с твердыми подтипами БКК (3,9%). Частота рецидивов после R0 резекции опухоли составила 0,24% по сравнению с 19,8% после R1-резекции (Pearson's Chi-square 56.000). Большинство рецидивов (64%) отмечено в течение 5-летнего интервала, последующего лечению. Многомерный анализ факторов риска рецидива продемонстрировал соотношение шансов (Odd's ratio) равное 54.89 (95% интервал достоверности, 21.16, 142.37) в случае R1-резекции. Пол больных был малозначительным фактором в пользу пациентов мужского пола в сравнении с женщинами (Odd's ratio

0,51; 95% ინტერვალ დოვრობის, 0,28, 0,92). Возраст пациентов не явился влияющим фактором.

Несмотря на относительно низкие показатели смертности при БКК, заболеваемость и материальные затраты на лечение являются довольно существенными. Хирургическое удаление остается основой лечения. При БКК области головы и шеи лечение хирургическим методом MOHS обеспечивает значительно более низкий шанс рецидива как первичной, так и вторичной БКК.

რეზიუმე

თავისა და კისრის მიდამოს ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა: 1750 შემთხვევის მკურნალობის ანალიზი

¹ი. ტოურლი, ¹დ. ლანგნერი, ²გ. ხაროუსკე, ³გ. ჩერნევი, ⁴ტ. ლოტი, ¹უ. ვოლინა

¹აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი დრეზდენ-ფრიდრიხშტატი, დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენი, გერმანია; ²აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი დრეზდენ-ფრიდრიხშტატი, პათოლოგიის ინსტიტუტი “ჯორჯ შმორლი”, დრეზდენი, გერმანია; ³საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი ლოხენეცი, დერმატოლოგიის და ვენეროლოგიის პოლიკლინიკა, სოფია, ბულგარეთი; ⁴ჯ. მარკონის რომის უნივერსიტეტი, დერმატოლოგიის კათედრა, რომი, იტალია

ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა (ბუკ) ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნია, უპირატესი განლაგებით მზის რადიაციისაგან დაუცველ თავის კანის საფარველსა და კისერზე. მსოფლიოში ამ დაავადების მზარდი ტენდენციაა. ადრეული დიაგნოსტიკა და ადეკვატური მკურნალობა განაპირობებს კეთილსაიმედო პროგნოზს.

სტატიაში გაანალიზებულია რეტროსპექტული მონაცემები თავისა და კისრის მიდამოს ბუკით დაავადებული პაციენტებისა, ვინც ავტორთა

კლინიკურ განყოფილებაში მკურნალობდა პერიოდში 2008 წლის იანვრიდან 2012 წლის დეკემბრის ჩათვლით, შემდგომი დაკვირვებით 2-6 წლის განმავლობაში.

აღნიშნულ პერიოდში 1380 პაციენტისგან ამოკვეთილია თავისა და კისრის მიდამოს 1750 ავთვისებიანი წარმონაქმნი ბუკ. მამრობითი და მდედრობითი სქესის პაციენტების რაოდენობა თითქმის თანაბარი იყო, ავადმყოფთა საშუალო ასაკი – $74,3 \pm 11,4$ წელი. სერიაში სჭარბობდა მკვრივი ჰისტოლოგიური ქვეტიპის სიმსივნეები. სიმსივნეების უმეტესობა ამოკვეთილია MOHS ქირურგიული მეთოდით. ბუკ-ის რეციდივმა შეადგინა 1,6%. რეციდივის მაქსიმალური სიხშირე აღინიშნა სკლეროდერმიის მსგავსი ბუკ-ის არსებობისას – 15,5%, მკვრივი ქვეტიპის სიმსივნეებთან შედარებით – 3,9%. RO-რეზექციის შემდეგ რეციდივის სიხშირე იყო 0,24%, R1-რეზექციასთან შედარებით – 19,8%.

რეციდივების უმეტესობა აღინიშნა მკურნალობის შემდგომი 5-წლიანი ინტერვალის პერიოდში (64%). რეციდივის რისკის ფაქტორების მრავალფაქტორულმა ანალიზმა R1-რეზექციის შემთხვევაში გამოავლინა შანსების თანაფარდობა (Odd'S Ratio) – 54,89 (95% სარწმუნობის ინტერვალი, 21.16, 142.37). პაციენტების სქესი წარმოადგენდა უმნიშვნელო ფაქტორს მამრობითი სქესის პაციენტების სასარგებლოდ, ქალებთან შედარებით (Odd'S Ratio – 0,51; 95% სარწმუნობის ინტერვალი, 0,28, 0,92). პაციენტების ასაკი განმსაზღვრელ ფაქტორს არ წარმოადგენდა.

ბუკით სიკვდილობის შედარებით დაბალი მაჩვენებლების მიუხედავად, ავადობა და მკურნალობასთან დაკავშირებული მატერიალური დანახარჯები საკმაოდ მნიშვნელოვანია. ქირურგიული ამოკვეთა რჩება მკურნალობის საფუძველად. თავისა და კისრის მიდამოს ბუკ-ის მკურნალობა MOHS ქირურგიული მეთოდით უზრუნველყოფს რეციდივის მნიშვნელოვნად დაბალ ალბათობას როგორც პირველადი, ასევე, მეორადი ბუკ-ის დროს.

АДИПОНЕКТИН И НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Дунаева И.П., Дорош Е.Г., Земляничина О.В., Кравчун Н.А., Караченцев Ю.И.

*Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии
им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков Украина*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой распространенное хроническое заболевание, основным признаком которого является накопление жира в гепатоцитах, которое не связано с употреблением алкоголя и объединяет различные клинико-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным переходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

Большинство исследователей выделяют НАЖБП в составе метаболического синдрома (МС) или синдрома инсулинорезистентности (ИР) [1-5]. По данным различных авторов [6,7], НАЖБП встречается у 50-80% больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и отягощает течение основного заболевания.

Патогенез НАЖБП у больных СД 2 типа по сей день изучается. По данным ряда исследований, ведущими факторами стадийного течения НАЖБП от стадии стеатоза к циррозу у больных СД 2 типа является ожирение, в основном, абдоминального типа, ИР и гипертриглицеридемия [8]. Значимую роль в патогенезе НАЖБП играет оксидативный стресс (ОС) и ассоциированные с ожирением изменения секреции адипоцитокинов, в первую очередь, адипонектина [9,10].

В большинстве случаев НАЖБП диагностируют случайно при увеличении уровня печеночных трансаминаз или при ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени [11-13]. К тому же, клинические симптомы НАЖБП неспецифичны и, как правило, не коррелируют с морфологическими изменениям в структуре печени. УЗИ печени используют в клинической практике для верификации диагноза, а пункционная биопсия, которая до настоящего времени считается «золотым стандартом» диагностики стадий развития НАЖБП имеет ряд недостатков. Только биопсия печени позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатозом и стеатогепатитом, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени. Однако, отсутствие информированности врачей о целесообразности, а пациентов - о безопасности метода сдерживают активное внедрение пункционной биопсии в «ежедневную» практику врачей-интернов.

Кроме этого, активно обсуждаются морфологические критерии НАЖБП.

По сей день в литературе практически отсутствуют данные по сопоставлению клинико-лабораторных изменений при НАЖБП на различных стадиях ее течения в зависимости от изменений протективных, иммунных свойств гормонов жировой ткани, в частности, адипонектина, изменения секреции которого различны в зависимости от стадий НАЖБП.

Адипонектин (АН), известный как Acrp30 (adipocytes complement-related protein of 30 kDa), AdipoQ, GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa) и apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) представляет собой олигомеризированный гликопротеин, имеющий различные по молекулярной массе и пространственной структуре фракции (тримеры, гексамеры и мультимеры), основная биологическая роль которых состоит преимущественно в регулировании чувствительности тканей к инсулину и торможении дифференцировки преадипоцитов [14,15]. Кроме того, адипонектин обладает иммуномодулирующими, митотическими, антиатерогенными, антиапоптотическими и метаболическими свойствами, выраженность которых зависит от вида ткани [16]. Адипонектин уменьшает повреждение эндотелия сосудов, стимулирует продукцию оксида азота, угнетает адгезию моноцитов, снижает фагоцитарную активность последних и уменьшает накопление окисленных липопротеинов в субинтима сосудов.

Гипоадипонектинемия является ключевым этиологическим фактором, отвечающим за многие патологические состояния, связанные с ожирением [17]. Как фактор, повышающий чувствительность к инсулину, АН предотвращает метаболические нарушения при ожирении, в том числе гипертензию, атеросклероз, НАЖБП, НАСГ, сердечную недостаточность, воспаление и некоторые виды рака [18-21].

Целью исследования явилось определение уровней адипонектина в циркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа на различных стадиях неалкогольной жировой болезни печени, его влияния на метаболические сдвиги и взаимосвязи с показателями углеводного, липидного, белкового обменов и функциональным состоянием печени.

Материал и методы. Наблюдались 122 пациента с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП в возрасте от 33 до 80 лет, которые были разделены на 3 группы в зависимости от стадии НАЖБП: I группу составили 69 больных СД 2 типа с НАЖБП на стадии стеатоза; II группу – 35 больных СД 2 типа с НАЖБП на стадии НАСГ, III группу - 18 больных СД 2 типа с НАЖБП на стадии фиброза.

Критериями исключения являлись: СД 1 типа, патологическое и вторичное ожирение, тяжелые соматические и психические расстройства, злоупотребление алкоголем, использование гепатотоксических препаратов, вирусные гепатиты, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, спровоцированные нарушением всасывания.

В ходе обследования с целью исключения алкогольного и медикаментозного поражения печени изучали анамнез заболевания. Определяли антропометрические параметры: рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и их соотношение (ОТ/ОБ), индекс массы тела (ИМТ), таблица 1.

У всех включенных в исследование пациентов подтверждено потребление алкоголя (менее 40 гр. этанола в сутки для мужчин и 20 гр. – для женщин).

Больные СД 2 типа с НАЖБП разделены на подгруппы в зависимости от данных УЗИ и биохимических показателей по данным World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis), 2012 г., т.е. к стадии стеатоза отнесены больные со следующими УЗИ-критериями: усиление эхогенности печени; снижение звукопроводимости ультразвукового сигнала; ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночных вен; увеличение размеров печени. К стадии НАСГ отнесены больные, у которых отмечено сочетание УЗИ-признаков жировой дистрофии печени и лабораторных признаков гепатита. Стадию фиброза регистрировали на основании УЗИ-критериев: увеличение плотности печеночной ткани, сосудов печени и желчных протоков и биохимических параметров.

Таблица 1. Клинико-антропометрические показатели больных СД 2 типа с НАЖБП в зависимости от ее стадии, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показатель	Группы	I группа (стадия стеатоза), n=69	II группа (стадия НАСГ), n=35	III группа (стадия фиброза), n=18
возраст, годы		58,54±1,14	55,17±1,65	52,44±1,80
рост, см		169,33±1,27	167,54±1,44	167,89±2,00
масса тела, кг		89,86±2,41	91,99±2,59	92,44±5,60
ОТ, см		101,17±2,21	104,63±2,49	102,67±5,40
ОБ, см		104,42±1,98	106,77±1,77	103,11±4,20
ОТ/ОБ		0,97±0,01	0,98±0,02	0,99±0,02
ИМТ, кг/м ²		30,88±0,86	32,52±0,79	32,55±1,20
продолжительность СД, лет		7,93±0,62	6,59±0,74	10,47±2,23

Показатели гликемии в течение суток, в том числе гликемии крови натощак ($ГК_{Н}$), глюкозы крови постпрандиальной ($ГК_{П}$) определяли глюкозооксидазным методом с помощью аппарата BIOSENC-LINE ECF Diagnostic («ЕКF-diagnostic» GmbH, Германия) (лабораторная норма 3,8-6,2 ммоль/л), проводился расчет показателей гликемии крови среднесуточной ($ГК_{СР}$), амплитуды гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) колориметрическим методом.

Определение липидного спектра крови включало исследование общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) ферментативным методом посредством наборов ООО НПП «Филисит-Диагностика» (Украина), «ХС холестерин-Ново» (Россия); бета-липопротеидов (β -ЛП) – турбодиметрическим методом; общего билирубина – методом Йендрашика на аппаратах Флюорат-02-АВЛФ-Т («Люмекс», Россия) и фотометре Solar PM 2111 (Беларусь). Расчет содержания в крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), а также коэффициента атерогенности (КА) проводили по общепринятым формулам.

Исследование тимоловой пробы в сыворотке крови проводили по методу Мак-Лагана; активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови определяли методом Райтмана-Френкеля на аппаратах Флюорат-02-АВЛФ-Т и фотометре Solar PM 2111. Проводили расчет коэффициента де Ритиса, значение которого меньше 0,91 свидетельствует о поражении печени.

Общий белок в сыворотке крови определяли биуретовым методом, фракционный состав белков сыворотки крови – турбодиметрическим.

У больных иммуноферментным методом исследован уровень адипонектина в плазме крови посредством набора «EA2500-1, адипонектин человеческий» (ELISA) (лабораторная норма 4-16 нг/мл) на биохимическом анализаторе Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc», США).

Статистическую обработку полученных результатов нормального распределения количественных переменных определяли посредством критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения показателей, которые характеризуются нормальным распределением применяли непарный t-критерий Стьюдента. Проверку нулевых статистических гипотез относительно отсутствия различий между группами проводили на уровне значимости 0,05. Все вычисления проводились на компьютере Pentium в среде Windows XP с использованием программного обеспечения Excel XP, STATISTICA v.6.0.

Результаты и их обсуждение. Все обследованные больные находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена, однако уровень $ГК_{ср}$ был достоверно выше у больных СД 2 типа с НАЖБП в стадии фиброза по сравнению с больными СД 2 типа в стадии НАСГ, что указывает на ухудшение углеводного обмена с развитием соединительной ткани, представленной гепатоцитом на данной стадии НАЖБП. Показатели углеводного обмена у обследованных больных представлены в таблице 2.

Исследование показателей липидного обмена у больных СД 2 типа с НАЖБП на различных ее стадиях выявило достоверное повышение уровня ОХС, тимоловой пробы, ТГ, β -ЛП на стадии НАСГ по сравнению с больными НАЖБП на стадии стеатоза и наибольшее увеличение данных показателей на стадии фиброза. Наибольший уровень ХС ЛПОНП зарегистрирован на стадии НАСГ. Указанные изменения свидетельствуют о прогрессирующих воспалительных процессах в печени с тенденцией к хронизации процесса на фоне общих метаболических изменений в организме больных СД 2 типа, а наличие НАЖБП способствует ухудшению метаболического контроля, который имеет удручающий характер в условиях сочетанной патологии, склонной к прогрессированию (таблица 3).

При исследовании показателей белкового обмена у больных СД 2 типа с НАЖБП на различных стадиях ее течения доказано снижение белково-синтезирующей функции печени по данным альбумина и коэффициента А/Г. Наиболее отчетливые изменения отмечаются на стадии фиброза (таблица 4).

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа с НАЖБП в зависимости от ее стадии, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показатель \ Группы	I группа (стадия стеатоза), n=69	II группа (стадия НАСГ), n=35	III группа (стадия фиброза), n=18	p
$ГК_{II}$, ммоль/л	8,54±0,31	8,59±0,41	9,80±0,86	
$ГК_{III}$, ммоль/л	8,85±0,34	9,36±0,49	10,89±1,17	
$ГК_{ср}$, ммоль/л	8,32±0,32	8,13±0,36	9,71±0,71	$p_{2-3} < 0,05$
Ампл. глик.	4,41±0,37	3,91±0,32	3,67±0,50	
HbA_{1c} , %	7,19±0,17	7,22±0,19	7,67±0,50	

примечание: p - значимость различий при сравнении показателей среди обследованных групп больных по t-критерию Стьюдента

Таблица 3. Показатели липидного обмена у больных СД 2 типа с НАЖБП в зависимости от ее стадии, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показатель \ Группы	I группа (стадия стеатоза), n=69	II группа (стадия НАСГ), n=35	III группа (стадия фиброза), n=18	p
ОХС, ммоль/л	5,57±0,14	6,05±0,27	7,17±0,48	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
билирубин, мкмоль/л	13,33±0,63	12,97±0,53	13,58±2,05	
тимоловая проба, ед. дн.	2,41±0,20	2,96±0,41	4,28±0,52	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,06	1,21±0,06	1,12±0,14	
КА	4,32±0,65	4,21±0,35	5,57±0,75	
ТГ, ммоль/л	2,25±0,30	2,77±0,19	5,00±0,64	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,40±0,19	3,68±0,20	3,84±0,45	
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,83±0,05	1,19±0,08	1,03±0,24	$p_{1-2} < 0,001$
β -ЛП, Ед.	77,84±4,74	86,31±4,37	129,50±10,8	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

примечание: p - значимость различий при сравнении показателей среди обследованных групп больных по t-критерию Стьюдента

Таблица 4. Показатели белкового обмена у обследованных больных СД 2 типа с НАЖБП в зависимости от ее стадии, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показатель \ Группы	I группа (стадия стеатоза), n=69	II группа (стадия НАСГ), n=35	III группа (стадия фиброза), n=18	p
общий белок, г/л	78,04±1,19	76,46±2,68	83,57±1,66	
альбумин, %	55,16±1,14	55,68±2,08	49,94±1,48	p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,05
глобулин α ₁ , %	5,69±0,53	5,81±0,91	6,58±1,10	
глобулин α ₂ , %	9,55±0,45	9,71±0,90	9,72±0,93	
В-глобулин, %	11,66±0,49	11,08±1,27	10,96±1,03	
глобулин γ, %	18,01±0,69	17,77±1,11	22,78±2,46	
K=A/Г	1,26±0,06	1,30±0,13	1,00±0,05	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05

примечание: p - значимость различий при сравнении показателей среди обследованных групп больных по t-критерию Стьюдента

Таблица 5. Показатели функционального состояния печени у обследованных больных СД 2 типа с НАЖБП в зависимости от ее стадии, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показатель \ Группы	I группа (стадия стеатоза), n=69	II группа (стадия НАСГ), n=35	III группа (стадия фиброза), n=18	p
АсАт, ммоль/л	0,51±0,04	0,70±0,04	1,13±0,07	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
АлАт, ммоль/л	0,71±0,11	1,06±0,05	2,04±0,16	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
АсАТ/АлАТ	0,83±0,04	0,69±0,04	0,57±0,04	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05

примечание: p - значимость различий при сравнении показателей среди обследованных групп больных по t-критерию Стьюдента

Таблица 6. Уровень адипонектина у больных СД 2 типа с НАЖБП в зависимости от ее стадии, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показатель \ Группы	I группа (стадия стеатоза), n=69	II группа (стадия НАСГ), n=35	III группа (стадия фиброза), n=18	p
адипонектин, мкг/мл	5,14±0,24	4,30±0,28	3,52±0,28	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05

примечание: p - значимость различий при сравнении показателей среди обследованных групп больных по t-критерию Стьюдента

Определение функционального состояния печени на поздних стадиях НАЖБП позволило установить прогрессирование активности воспалительного процесса на стадиях НАСГ и фиброза по данным трансаминаз и коэффициента де Ритиса (соотношение АсАт/АлАт) (таблица 5).

Уровень адипонектина достоверно уменьшался у обследованных больных СД 2 типа с НАЖБП с прогрессированием от стадии стеатоза до стадии фиброза (таблица 6).

Обнаружив значительные нарушения метаболического контроля на различных стадиях НАЖБП у больных СД 2 типа наряду со снижением уровня протективного гормона жировой ткани – адипонектина, представляется актуальным исследование корреляционных взаимосвязей различных метаболических параметров с уровнем адипонектина в циркуляции для понимания патогенетических нарушений при коморбидных заболеваниях.

Таблица 7. Корреляционные взаимосвязи уровня адипонектина с показателями липидограммы и некоторыми показателями функционального состояния печени на различных стадиях НАЖБП у больных СД 2 типа (по Пирсону)

Показатель	I группа (стадия стеатоза), n=69	II группа (стадия НАСГ), n=35	III группа (стадия фиброза), n=18
ОХС, ммоль/л	-0,21*	-0,005	-0,15
ХС ЛПОНП, ммоль/л	-0,34*	-0,3*	0,52*
ТГ, ммоль/л	-0,12	-0,01	0,38*
тимоловая проба, Ед	-0,04	-0,34*	-0,14
щелочная фосфатаза, нмоль/с-л	-0,06	-0,46*	-0,28

примечание: * – значимость различий при сравнении показателей ($p \leq 0,05$)

Информативные данные получены при исследовании корреляционных взаимосвязей уровней адипонектина и ТГ на различных стадиях НАЖБП. Так, выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня адипонектина и ТГ с выраженным прогрессированием НАЖБП от стадии стеатоза к НАСГ, чего не происходит на стадии фиброза, где зарегистрирована положительная корреляционная взаимосвязь. Отмечено достоверное снижение уровня адипонектина на стадиях НАСГ и фиброза, а при проведении корреляционного анализа уровней адипонектина и ТГ выявлено достоверное снижение уровня ТГ наряду со снижением уровня адипонектина. Полученные данные можно объяснить снижением протективных свойств исследуемого гормона и включением адаптационных механизмов в патогенез развития НАЖБП путем снижения поступления в гепатоцит СЖК и основного их источника – ТГ, за счет уменьшения массы и размеров функционирующих гепатоцитов. На стадии же стеатоза и НАСГ, наоборот, происходит избыточное образование ТГ в гепатоците в составе ЛПОНП, которые способствуют накоплению продуктов их перекисного окисления с повреждающим механизмом действия гепатоцита, о чем свидетельствует положительная корреляционная взаимосвязь уровня адипонектина и ТГ на стадии фиброза – $r=0,5$, $p<0,02$.

Таким образом, наряду со снижением уровня адипонектина происходит нарушение метаболического контроля, которое проявляется в увеличении уровня ХС ЛПОНП на стадии стеатоза; повышении уровня тимоловой пробы, щелочной фосфатазы на стадии НАСГ, а на стадии фиброза происходит снижение образования ТГ в гепатоците в составе ЛПОНП, что свидетельствует об истощении резервов гепатоцита со снижением их синтезирующих свойств (таблица 7).

В результате проведенного исследования определена актуальность изучения патогенетических механизмов развития НАЖБП, так как нарушения метаболического контроля и снижение протективных свойств адипоцикинов у больных с коморбидной патологией имеют большое значение для дальнейшего совершенствования диагностических возможностей, предупреждения осложнений и повышения качества жизни данной категории больных.

Выводы:

1. Установлено, что у больных СД 2 типа с НАЖБП наряду с проявлениями ИР отмечается нарушение хранения липидов в жировой ткани, что способствует развитию НАЖБП.
2. Параллельно с прогрессированием изменений в ткани печени (стеатоз – НАСГ – фиброз) и запуском каскада метаболических событий с формированием дислипидемии происходит нарушение экспрессии адипонектина, проявляющееся в снижении чувствительности к инсулину на стадии НАСГ и способности печени к депонированию липидов на стадии фиброза.
3. По уровню адипонектина можно прогнозировать не только развитие сердечно-сосудистых осложнений, но и стадии развития НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобиляк Н.М. Неалкогольная жировая хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування. Ендокринологія 2012; 17(1): 94-101.
2. Горшунська М.Ю., Караченцев Ю.І., Красова Н.С., Йенсен Е., Гладких О.І., Полторак В.В. Рівні адипонектину у хворих на цукровий діабет 2 типу за зіставленням з класичними та новітніми чинниками атерогенезу. Ендокринологія 2007; 12 (2): 252-261.
3. Горшунська М.Ю. Загальний та високої молекулярної ваги адипонектин у хворих на цукровий діабет 2 типу за урахуванням статі, глікемічного контролю та ступеня інсулінорезистентності (огляд літератури та власні дані). Проблеми ендокринної патології 2012; 2: 91-107.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Метод. рекомендации. М.: М-Вести; 2009: 32.
5. Комшилова К.А. и соавт. Адипонектин и показатели метаболизма глюкозы и липидов на разных клиникo-морфологических стадиях неалкогольной жировой болезни печени у больных абдоминальным ожирением. Терапевтический архив 2014; 10: 27-32.
6. Степанова О.В., Кравченко Н.О. Діагностування інсулінорезистентності за допомогою критеріїв для метаболічного синдрому (АТР III) та неалкогольної жирової хвороби печінки. Суч. гастроентерологія. 2012; 2(52): 5-9.
7. Buechler C., Wanninger J., Neumeier M. Adiponectin,

a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2011; 23(17): 2801-2811.

8. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48: 634-642.
9. Downman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010; 103(2): 71-83.
10. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2006; 106(1): 1784-1792.
11. Kasturiratne A., Weerasinghe S., Dassanayake A. et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the development of diabetes mellitus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28(1): 142-147.
12. Lihn A.S., Pedersen S.B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes. Rev.* 2005; 6(1): 13-21.
13. Masuoka H.C., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 10: 124-136.
14. Mazhar S., Shieh morteza M. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(2): 135-140.
15. Schwimmer J.B., Behling C. Histopathology of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42(3): 641-649.
16. Setji T.L., Holland N.D., Sanders L.L. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5): 1741-1747.
17. Sharma A.M., Tarnopolsky M.A. Regulating adiponectin: of flux and flux. *Diabetologia* 2005; 48(6): 1035-1037.
18. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabet Med.* 2007; 24: 1-6.
19. Tilg H., Hotamisligil G.S. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 131(3): 934-945.
20. Tomita K., Oike Y., Teratani T. et al. Hepatic AdipoR2 signaling plays a protective role against progression of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2008; 48: 458-473.
21. Yu W., Mingyan Z., Karen S.L. et al. Protective roles of adiponectin in obesity-related fatty liver diseases: mechanisms and therapeutic implications. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2009; 53 (2): 201-212.

SUMMARY

ADIPONECTIN AND A VIOLATION OF METABOLIC CONTROL AT DIFFERENT STAGES OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Dunaieva I., Dorosh E., Zemlyanitsyna O., Kravchun N., Karachentsev Y.

State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkov, Ukraine

One of the urgent problems of Endocrinology is the study of the mechanisms of formation and progression of non-

alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with diabetes mellitus (DM) type 2. Prognosis depends on the stage of NAFLD in which the changes occur and secretion of adipocytokines in the first place, adiponectin.

The aim of the study was to: define adiponectin levels in the circulation of patients with type 2 diabetes at different stages of NAFLD and its impact on the detection of metabolic changes, the establishment of linkages with carbohydrate, lipid, protein metabolism, and liver function. The study determined the relevance of the study of pathogenetic mechanisms of NAFLD in the future, because the violation of metabolic control and reduce the protective properties of adipocytokines in patients with comorbid disorders is of great interest to further improve diagnostic capabilities, prevent complications and improve the quality of life of these patients.

Keywords: type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, adiponectin.

РЕЗЮМЕ

АДИПОНЕКТИН И НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Дунаева И.П., Дорош Е.Г., Земляницына О.В., Кравчун Н.А., Караченцев Ю.И.

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

Одной из актуальных проблем эндокринологии является изучение механизмов формирования и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Прогноз заболевания зависит от стадии НАЖБП, при которой происходят изменения секреции адипоцитоклинов и, в первую очередь, адипонектина.

Целью исследования явилось определение уровней адипонектина в циркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа на различных стадиях неалкогольной жировой болезни печени, его влияния на метаболические сдвиги и взаимосвязей с показателями углеводного, липидного, белкового обменов и функциональным состоянием печени.

В результате проведенного исследования определена актуальность дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития НАЖБП с целью совершенствования диагностических возможностей, предупреждения осложнений и повышения качества жизни данной категории больных.

რეზიუმე

ადიპონექტინის და მეტაბოლური კონტროლის დარღვევის შესწავლა ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების სხვადასხვა სტადიაზე და შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2-ით ავადმყოფებში

ი. დუნავეი, ე. დოროში, ო. ზემლიანიცინა,
ნ. კრაფჩუნი, იუ. კარაჩენცევი

სახელმწიფო დაწესებულება "უკრაინის სამედიცინო სამეცნიერო აკადემიის ვ. დანილევსკის სახ. ენდოკრინოლოგიის პათოლოგიის პრობლემების ინსტიტუტი", ხარკოვი, უკრაინა

ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების (ლაცდ) მექანიზმის შესწავლა შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2-ით ავადმყოფებში სადღეისოდ ენდოკრინოლოგიის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა. დაავადების პროგნოზი დამოკიდებულია ლაცდ-ის იმ სტადიისაგან, რომელზედაც ხდება ადიპოციტოკინების და, პირველ რიგში, ადიპონექტინის სეკრეციის ცვლილებები.

კვლევის მოზანს წარმოადგენდა შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2-ით ავადმყოფებში ადიპონექტინის დონის განსაზღვრა ღვიძლის არაალკოჰოლური

ცხიმოვანი დაავადების სხვადასხვა სტადიაზე, მისი ზემოქმედების დადგენა მეტაბოლურ ძვრებზე; კავშირის შესწავლა ნახშირწყლების, ლიპიდების და ცილების ცვლასა და ღვიძლის მდგომარეობას შორის.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პირებს ლაცდ-ას თანხლებით ინსულინრეზისტენტობის სინდრომის არსებობის პირობებში აღენიშნება ლიპიდების დაგროვების დარღვევა ცხიმოვან ქსოვილში, რაც ხელს უწყობს ლაცდ-ის პროგრესირებას. ღვიძლის ქსოვილში ცვლილებების პროგრესირების პარალელურად, მეტაბოლური ცვლილებების განვითარების და დისლიპიდემიის ფონზე, აღინიშნა ადიპონექტინის ექსპრესიის დარღვევა, რაც გამოიხატა ინსულინისადმი მგრძობელობის დაქვეითებით არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის სტადიაზე.

ჩატარებული კვლევის შედეგების გათვალისწინებით, ავტორებს მიზანშეწონილად მიჩნიათ კვლევის გაგრძელება ცირკულაციაში ადიპონექტინის შემცველობის დასადგენად, რის საფუძველზე შესაძლებელი გახდება დაწყებითი რისკების განსაზღვრა და მათი დროული კორექცია.

ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ VKORC1 И CYP2C9 В ДВУХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

¹Джохадзе Т.А., ²Какауридзе Н.Г., ¹Буадзе Т.Ж., ¹Гаიозишвили М.Н., ¹Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили;

²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Изучение генетической структуры популяций является значимой составной эпидемиологических исследований. От знания генетической структуры популяции по аллелям отдельных генов, прямо или косвенно задействованных в тех или иных патологических процессах, в значительной степени зависят как общая стратегия здравоохранения в данном регионе, так и эффективность медикаментозной терапии. Особенно интересным в данном аспекте представляется определение частот носителей разных сочетаний аллелей генов, продукты которых имеют большое значение в эффективности антикоагулянтной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Известно, что при лечении тромбозов одним из наиболее применяемых антикоагулянтов является варфарин,

препарат группы кумаринов. Лечение варфарином при тромбозах (в США, в среднем, более 1 миллиона пациентов в год принимают варфарин) в значительной степени связано с риском кровотечений, что является ведущей причиной госпитализаций и летального исхода [15]. Исходя из этого, первостепенное значение имеет расчет необходимой дозы варфарина, которая может варьировать в широких пределах для разных индивидов (более чем в 20 раз). Варфарин снижает свертываемость крови путем ингибиции кодируемого VKORC1 геном одной из субъединиц мультибелкового комплекса эпоксид редуктазы витамина К [9].

Известно, что варфарин является смесью (S)- и (R)-варфаринов. Основным белком, участвующим в метаболизме варфарина, является цитохром P-450, фермент

ответственный за усваивание активного S-энантиомера, кодируемый CYP2C9 геном: именно от его каталитической активности зависит, в основном, концентрация варфарина в плазме крови [8,17].

Оба гена - CYP2C9 и VKORC1 полиморфны, представлены несколькими аллельными вариантами. В частности, в кодирующей части гена CYP2C9 идентифицированы шесть мутаций. К клинически значимым вариантам относятся CYP2C9*1 (т.н. «дикий тип») и его 2 аллельные формы (CYP2C9*2 и CYP2C9*3). С последними двумя аллелями связаны уменьшение метаболической эффективности фермента CYP2C9 и повышенный риск кровотечения [12]. Что касается полиморфных вариантов VKORC1 гена, они объединены в трех гаплогруппах: AA, AB и BB. Основной причиной кровотечений является, с одной стороны, высокий уровень варфарина в крови, что, в свою очередь, зависит от того, носителем какой аллельной формы CYP2C9*1 является индивид. С другой стороны, большое значение имеет также носительство варианта VKORC1 гена, от которого зависит активность эпоксид редуктазы витамина К. Для обоих генов показана разная частота полиморфизма аллелей в различных популяциях [15].

Метод, применяемый в настоящее время для регулирования дозы варфарина при изучении населения в Грузии, занимает много времени и связан с определенными трудностями. Методологическим новшеством, предлагаемым нами в данной работе, является обнаружение мутаций, представленных однонуклеотидными заменами в изучаемых генах, т.е. генотипирование - определение однонуклеотидного полиморфизма.

Целью данного исследования явилось определение частот разных вариантов генотипов по аллелям двух генов - VKORC1 и CYP2C9 у жителей Самегрело (Западная Грузия) и г. Тбилиси.

Материал и методы. Исследования проводились с использованием венозной крови жителей Самегрело и г. Тбилиси, для каждой группы исследовались: клинически здоровые доноры и пациенты с тромбозами (по 25 индивидов для каждой группы). Для выявления аллельных вариантов изучаемых генов, отличающихся единичными заменами нуклеотидов, использовали метод тонкой амплификации ДНК (SmartAmp), применялись праймеры, меченные разными люминисцентными красителями. Необходимые для реакции полимеризации агенты (полимераза, нуклеотиды, праймеры) к образцам крови использовали в условиях бокса. Реакция амплификации, определение однонуклеотидных замен и генотипирование проводилось с использованием тубсканера (ESE Quant Tube Scanner) - специального прибора, успешно используемого в этих целях и особенно удобного при эпидемиологических исследованиях [6]. Проводился учет гомо-(доминантных и рецессивных)

и гетерозиготных носителей по «диким» и мутантным аллелям генов VKORC1 и CYP2C9.

Статистическую обработку данных для показателя процента носителей того или иного варианта генотипа проводили по формуле:

$$\pm \sqrt{\frac{n(100-n)}{N}}$$

где n - процент данного варианта генотипа (гомо- или гетерозигота), N - число исследованных индивидов.

Сравнение двух величин для показателей любых параметров проводилось с использованием критерия Стьюдента (t):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения частот встречаемости разных генотипов по аллелям гена VKORC1 в популяциях Самегрело и г. Тбилиси оказались разными (рис. 1,2).

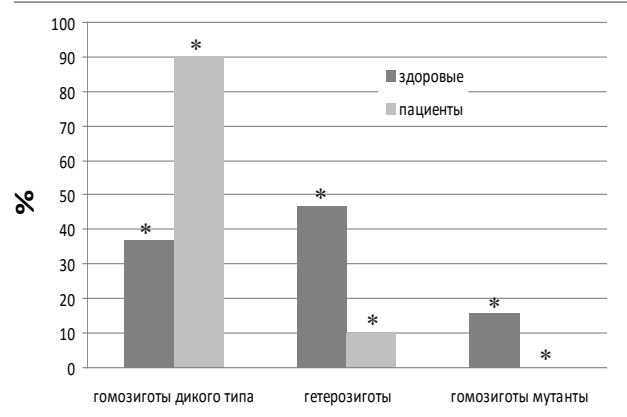


Рис. 1. Частота встречаемости разных генотипов по гену VKORC1 в популяции Самегрело
* - разница между показателями достоверна, $p < 0,001$

С наибольшей частотой в исследованной популяции здоровых доноров региона Самегрело по гену VKORC1 встречались гетерозиготы (генотип AB) - 47%; на долю гомозигот «дикого» (AA) и мутантного генотипа (BB) приходилось 37% и 16%, соответственно. В группе изученных пациентов с тромбозами преобладали гомозиготы дикого типа (90%); с меньшей частотой (10%) были представлены гетерозиготы; мутантные гомозиготы не выявлены вообще.

Соотношение частот генотипов у здоровых доноров г. Тбилиси не отличалось от показателей для здоровой группы региона Самегрело; что касается изученной группы пациентов с тромбозами, здесь также, как и в регионе Самегрело, преобладали гомозиготы дикого типа (60%), хотя разница в значимости между показателями доминантных гомозигот и гетерозиготных

носителей (40%) не была столь резкой. Мутантные гомозиготы не наблюдались и в этом случае.

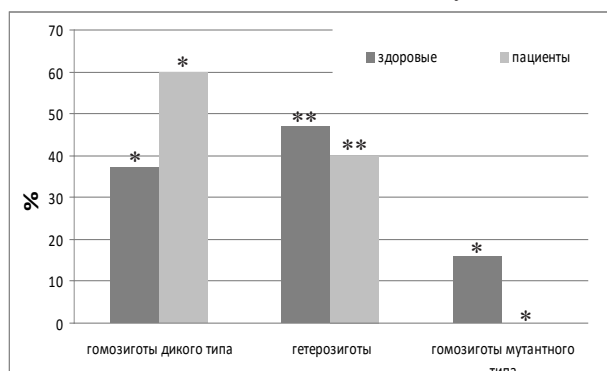


Рис. 2. Частота встречаемости разных генотипов по гену VKORC1 в популяции г. Тбилиси

* - разница между показателями достоверна $p < 0,001$;
** - разница между показателями недостоверна $p < 0,05$

Следует отметить, что полученные нами результаты, указывающие на различия в частотах разных вариантов генотипов по гену VKORC1, согласуются с данными литературы [10].

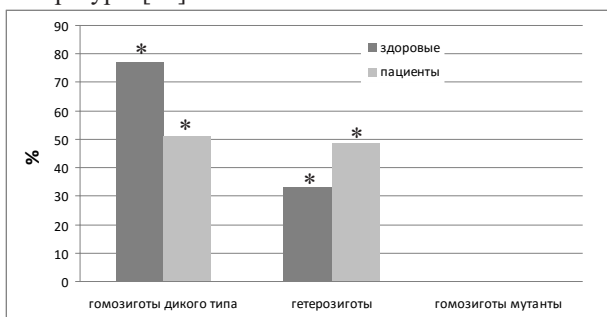


Рис. 3. Частота встречаемости разных генотипов по гену CYP2C9 в популяции Самегрело

* - разница между показателями достоверна $p < 0,001$

Что касается частоты встречаемости разных вариантов генотипа по аллелям CYP2C9 гена, результаты анализа группы здоровых доноров в обеих изученных популяциях - Самегрело и г. Тбилиси (рис. 3,4), указывают, что преобладающим вариантом являются гомозиготы дикого типа: на их долю приходится 77% всех исследованных лиц; доля гетерозигот составляет 23%; мутантные гомозиготы в группах изученных здоровых доноров обеих регионов не обнаружены.

Соотношение частот генотипов по аллелям CYP2C9 гена, в группах пациентов с тромбозами по исследуемому региону оказалось разным. В регионе Самегрело пациенты с генотипами - гомозиготы по дикому гену и гетерозиготы встречались почти с одинаковой частотой (51% и 49%, соответственно); мутантные гомозиготы не выявлены. Среди пациентов Тбилисского региона преобладающим вариантом оказались гомозиготы дикого типа (70%), а частота гетерозигот и мутантных

гомозигот составила 20% и 10%, соответственно. Таким образом, в изученных популяциях Самегрело и г. Тбилиси наблюдался полиморфизм генотипов и в отношении CYP2C9 гена.

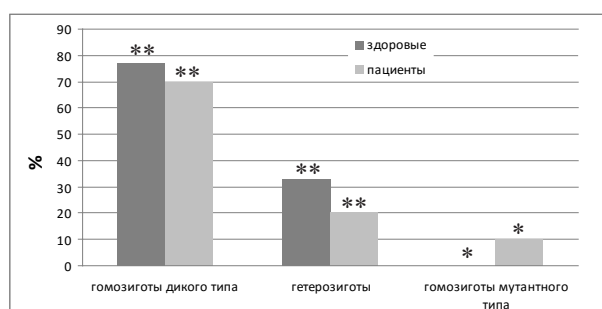


Рис. 4. Частота встречаемости разных генотипов по гену CYP2C9 в популяции г. Тбилиси

* - разница между показателями достоверна $p < 0,001$; ** - разница между показателями недостоверна $p < 0,05$

В научной литературе, посвященной изучению частот встречаемости аллельных вариантов CYP2C9 гена, указывается на широкий полиморфизм по разным популяциям [7, 11, 14]. На фоне общего преобладания дикого аллеля частоты гомо- и гетерозиготных вариантов в разных популяциях различны. Как отмечалось выше, белковый продукт CYP2C9 гена играет ведущую роль в метаболизме варфарина и от его активности зависит концентрация препарата в плазме крови. С другой стороны, известно, что варфарин как антикоагулянтное средство инактивирует кодируемый VKORC1 геном продукт - один из факторов свертываемости крови. Следовательно, при лечении тромбозов критическое значение имеет дозирование варфарина, т.к. слишком высокая доза несет высокий риск кровотечений, а слишком низкая доза будет неэффективной. Исходя из указанного, при определении индивидуальной дозы варфарина решающее значение имеет знание сочетания аллельных вариантов CYP2C9 и VKORC1 генов.

Для определения дозы антикоагулянта - варфарина предложены алгоритмы, основанные на данных фармакогенетики. Большинство моделей учитывает возраст, пол, площадь поверхности тела, сопутствующие медикаменты, клинические показания [16]. Один из наиболее часто цитируемых алгоритмов, позволяющих оценить дозу варфарина (мг/день) был основан на модели регрессии алгоритма дозирования [13]:

$$[0,68 - 0,0135 \times \text{возраст (годы)} - 0,24 \times \text{CYP2C9}^*2 - 0,37 \times \text{CYP2C9}^*3 - 0,241 \times \text{VKORC1} + 0,062 \times \text{рост (см)}]^2$$

где, CYP2C9 генотипы пациентов с аллелями *1, *2 и *3 соответствуют генотипу 0, 1 или 2. В случае VKORC1 - генотипу GG соответствует 1, генотипу GA соответствует 2, и генотипу AA соответствует 3.

Несколько опубликованных алгоритмов дозирования варфарина (Вашингтонский университет, UCSF, Луис-

вилл, и Ньюкасл) с целью определения их точности были сопоставлены с расчетами дозы препарата при ретроспективном анализе в популяции пациентов, подвергавшихся длительной стабильной терапии варфарином [4,2]. VKORC1 и/или CYP2C9 полиморфизм представлен в ряде алгоритмов клинической дозировки в перспективных клинических исследованиях [1,3,5]. Для поддержания фармакологических и клинических алгоритмов был создан некоммерческий сайт -www.WarfarinDosing.org.

В заключение, следует отметить, что в представленной работе выявлена значительная вариабельность генотипов в группах здоровых доноров и пациентов с тромбозами в регионе Западной Грузии – Самегрело и г. Тбилиси. Знание полиморфных вариантов изученных генов VKORC1 и CYP2C9 является значимым фактором для быстрого регулирования дозы варфарина как в процессе лечения, так и в целях превенции тромбозов.

Благодарность. Работа выполнена в рамках проекта SRNSF-04/20 – STCU/5890. Авторский коллектив выражает благодарность Александру Лежава за постоянное консультирование при выполнении данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-70.
2. Božina N. The pharmacogenetics of warfarin in clinical practice. *Biochemia Medica* 2010; 20: 33-44.
3. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;6:460-70.
4. Langley MR, Booker JK, Evans JP, McLeod HL, Weck KE. Validation of clinical testing for warfarin sensitivity: comparison of CYP2C9-VKORC1 genotyping assays and warfarin-dosing algorithms. *J Mol Diagn.* 2009;11:216-225.
5. Lenzini PA, Grice GR, Milligan PE, Dowd MB, Subherwal S, Deych E, et al. Laboratory and clinical outcomes of pharmacogenetic vs. clinical protocols for warfarin initiation in orthopedic patients. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1655-62.
6. Lezhava A, Ishidao T, Ishizu Y, et al. Exciton Mediated SNP detection in SmartAmp2 reactions. *Human Mutation* 2010; 31: 208-217.
7. Moyer TP, O’Kane DJ, Baudhuin LM, et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84:1079-1094.
8. Nelson DR. The cytochrome p450 homepage. *Hum Genomics* 2009; 4: 59-65.
9. Oldenburg J, Watzka M, Rost S, Muller CR. VKORC1: molecular target of coumarins. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 1-6.

10. Rieder M, Reiner A, Gage B, et al. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2285-2293.
11. Schwarz U, Ritchie M, Bradford Y. et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med.* 2008; 358: 999-1008.
12. Scott SA, Edelman L, Kornreich R, Desnick RJ. Warfarin pharmacogenetics: CYP2C9 and VKORC1 genotypes predict different sensitivity and resistance frequencies in the Ashkenazi and Sephardi Jewish populations. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 495-500.
13. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106: 2329-2333.
14. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenetics and Genomics* 2006;16: 101-110.
15. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J* 2007;7: 99-111.
16. Wu A. Use of genetic and nongenetic factors in warfarin dosing algorithms. *Pharmacogenomics, Pharmacogenomics* 2007; 8: 851-61.
17. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspectives. *Thromb Res.* 2007; 120: 1-10.

SUMMARY

FREQUENCY OF POLYMORPHISM OF VKORC1 AND CYP2C9 GENES IN TWO REGIONS OF GEORGIA

¹Jokhadze T., ²Kakauridze N., ¹Buadze T.,
¹Gaiozishvili M., ¹Lezhava T.

¹*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University;* ²*Tbilisi State Medical University, Georgia*

The aim of the research was to study the frequency of VKORC1 and CYP2C9 genes different alleles for healthy donors and for patients with thrombosis, in two regions of Georgia – in Samegrelo and in Tbilisi and to reveal the interdependence of the studied genes products in the treatment of thrombosis with warfarin.

Warfarin is an anticoagulant, causing the inactivation of the VKORC1 gene product, which is one of the clotting factors. The protein product of CYP2C9 gene is involved in the metabolism of warfarin. Genotyping of blood samples for studied genes alleles was carried out using a tube scanner (ESE Quant Tube Scanner), allowing to identify SNPs.

In the studied group of patients with thrombosis from Samegrelo region the wild-type homozygotes by the gene VKORC1 were - 90%; heterozygotes - 10%; mutant homozygotes have not met at all. In the studied group of patients with thrombosis from Tbilisi, also predominated homozygous wild type (60%); heterozygotes were - 40%; mutant homozygotes were not met. The genotypes of healthy donors from Tbilisi does not differed from the same indicator of of Samegrelo (homozygous "wild" AA - 37%; genotype AB - 47%; and mutant genotype - BB - 16%).

In patients with thrombosis, from Samegrelo, wild-type homozygotes and heterozygotes by CYP2C9 gene were almost the same rate (51% and 49% -, respectively); mutant homozygotes were not revealed. In patients from Tbilisi, the frequency of wild-type homozygotes was 70%, heterozygotes and mutant homozygotes was 20% and 10% - respectively. The ratio of the frequencies of CYP2C9 gene alleles in healthy donors from Tbilisi and Samegrelo is not different - wild-type homozygotes - 77%; heterozygotes - 23%; mutant homozygotes in both regions were not met. VKORC1 and / or CYP2C9 genes polymorphisms are presented in a number of clinical dosing algorithms and in prospective clinical trials.

It is revealed the significant variation of genotypes in patients with thrombosis (in both studied regions), which indicates the importance of as in treatment process, as well as for the prevention of thrombosis.

Keywords: VKORC1 gene, CYP2C9 gene, genotype testing, thrombosis, warfarin.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ VKORC1 И CYP2C9 В ДВУХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

¹Джохадзе Т.А., ²Какауридзе Н.Г., ¹Буадзе Т.Ж.,
¹Гаиозишвили М.Н., ¹Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. И.Джавахишвили; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Изучена частота носителей различных аллелей генов VKORC1 и CYP2C9 среди здоровых доноров и пациентов с тромбозами в двух регионах Грузии – Самегрело и г. Тбилиси. Актуальность исследования обусловлена взаимозависимостью продуктов изучаемых генов в процессе лечения тромбозов варфарином. Варфарин, как антикоагулянт, вызывает инактивацию продукта гена VKORC1, являющегося одним из факторов свертываемости крови. Белковый продукт гена CYP2C9 участвует в метаболизме варфарина. Генотипирование образцов крови по аллелям изучаемых генов проводи-

лось с использованием туб-сканера (ESE Quant Tube Scanner), позволяющего определять однонуклеотидный полиморфизм.

В группе пациентов с тромбозами жителей региона Самегрело, изученных по гену VKORC1, гомозиготы дикого типа определились в 90% случаев; гетерозиготы - в 10%; мутантные гомозиготы не выявлены вообще. В г. Тбилиси в изученной группе пациентов с тромбозами, также, как и в регионе Самегрело, преобладали гомозиготы дикого типа, их частота составила 60%; гетерозигот - 40%; мутантные гомозиготы также не обнаружены. Распределение генотипов среди здоровых доноров г.Тбилиси не отличалось от таковых группы региона Самегрело (гомозиготы «дикого» AA генотипа – 37%; генотип АВ - 47%; на долю мутантного ВВ генотипа приходилось 16%).

В регионе Самегрело в группе пациентов с тромбозами при изучении аллелей CYP2C9 гена гомозиготы по дикому гену и гетерозиготы определились почти с одинаковой частотой (51% и 49%, соответственно); мутантные гомозиготы не выявлены. Среди пациентов Тбилисского региона частота гомозигот дикого типа, гетерозигот и мутантных гомозигот составила 70%, 20% и 10%, соответственно. Соотношение частот аллелей CYP2C9 гена у здоровых доноров г. Тбилиси и региона Самегрело не отличалось - гомозиготы дикого типа встречались с частотой 77%; гетерозиготы с частотой - 23%; мутантные гомозиготы ни в одном из исследуемых регионов не выявлены. Полиморфизм VKORC1 и/или CYP2C9 генов представлен в ряде алгоритмов клинической дозировки в перспективных клинических исследованиях.

Выявлена значительная вариабельность генотипов в изученных группах здоровых доноров и пациентов с тромбозами в регионе Самегрело и г. Тбилиси, что указывает на необходимость изучения генотипа как в процессе лечения пациентов, так и в целях превенции тромбозов.

რეზიუმე

საქართველოს ორ რეგიონში VKORC1 და CYP2C9 გენების პოლიმორფიზმის სიხშირის შესწავლა

¹თ. ჯოხაძე, ²ნ. კაკაურიძე, ¹თ. ბუაძე,
¹მ. გაიოზიშვილი, ¹თ. ლეჟავა

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შესწავლილია VKORC1 და CYP2C9 გენების განსხვავებულ ალელთა მატარებლების სიხშირეები საქართველოს ორი რეგიონის - სამეგრელოსა

და ქ.თბილისის ჯანმრთელ დონორთა და თრომბოზით დაავადებული პაციენტების ჯგუფებში. კვლევის აქტუალობას განსაზღვრავს შესასწავლი გენების პროდუქტთა ურთიერთდამოკიდებულება თრომბოზის დროს ვარფარინით მკურნალობის პროცესში (ვარფარინი, როგორც ანტიკოაგულანტი იწვევს VKORC1 გენის პროდუქტის - სისხლის შედელების ერთ-ერთი ფაქტორის, ინაქტივაციას; CYP2C9 გენის ცილოვანი პროდუქტი მონაწილეობს ვარფარინის მეტაბოლიზმში). სისხლის სინჯების გენოტიპირების შესწავლა გენთა ალელების მიხედვით ხორციელდებოდა ერთნუკლეოტიდიანი პოლიმორფიზმის განმსაზღვრელი ტუბ-სკანერის გამოყენებით (ESE Quant Tube Scanner).

სამეგრელოს რეგიონის თრომბოზებით დაავადებული პაციენტების ჯგუფში VKORC1 გენის შესწავლამ გამოავლინა ველური ტიპის ჰომოზიგოტები 90%-ში; ჰეტეროზიგოტები - 10%-ში; მუტანტური ჰომოზიგოტები საერთოდ არ გამოვლინდა. ქ.თბილისში თრომბოზებით დაავადებული პაციენტების შესწავლილ ჯგუფში, ისევე როგორც სამეგრელოს რეგიონში, სჭარბობდნენ ველური ტიპის ჰომოზიგოტები. მუტანტური ჰეტეროზიგოტები ამ შემთხვევაშიც არ აღრიცხულა. ქ.თბილისის ჯანმრთელი დონორების ჯგუფში გენოტიპების გა-

ნაწილება არ განსხვავდებოდა სამეგრელოს რეგიონის ჯანმრთელი დონორების მაჩვენებლებისაგან.

სამეგრელოს რეგიონში, თრომბოზებით დაავადებული პაციენტების ჯგუფში CYP2C9 გენის ალელთა სისშირის შესწავლისას ველური გენის მიხედვით ჰომოზიგოტები და ჰეტეროზიგოტები თითქმის თანაბარი სისშირით აღრიცხებოდა; მუტანტური ჰომოზიგოტები არ გამოვლენილა. თბილისის რეგიონის პაციენტებში ველური ტიპის ჰომოზიგოტების, ჰეტეროზიგოტების და მუტანტური ჰომოზიგოტების სისშირემ, შესაბამისად, შეადგინა 70%, 20% და 10%. CYP2C9 გენის ალელების თანაფარდობა ქ. თბილისისა და სამეგრელოს რეგიონის ჯანმრთელ დონორებში არ განსხვავდებოდა. მუტანტური ჰომოზიგოტები არც ერთ რეგიონში არ აღრიცხულა. VKORC1 და/ან CYP2C9 გენების პოლიმორფიზმი წარმოდგენილია კლინიკური დოზირების მთელ რიგ ალგორითმებსა და პერსპექტიულ კლინიკურ გამოკვლევებში. გამოვლენილია გენოტიპთა მნიშვნელოვანი ვარიაცია ორივე რეგიონის შესწავლილ ჯანმრთელ დონორთა და თრომბოზიან პაციენტებში, რაც მიუთითებს გენოტიპის გამოკვლევის აუცილებლობაზე როგორც მკურნალობის პროცესში, ისე თრომბოზის პრევენციისათვის.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ 4 И 7 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

Сизова Л.М., Коваль Т.И., Кайдашев И.П., Ильченко В.И., Дубинская Г.М.

*Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Вирус гепатита С (ВГС) по сей день является одной из основных причин хронических заболеваний печени (EASL, 2015). В мире насчитывается 130-150 млн. больных хроническим гепатитом С (ХГС), ежегодно от сочетанных с ХГС заболеваний печени умирает около 500 тыс. (WHO, 2015); в ближайшие 20 лет прогнозируется дальнейшее увеличение смертности [10].

Известно, что врожденная иммунная система играет определяющую роль в первичной защите организма от патогенов, распознавание которых зависит от семейства рецепторов Toll-like (Toll-like receptors - TLRs). В последние годы возрос интерес к изучению TLRs и особенностей их функционирования при инфекционных заболеваниях. С дефектами TLRs связывают более вы-

сокую восприимчивость к определенным инфекциям, тяжелое течение и риск летального исхода [2-4]. С точки зрения изучения ХГС особый интерес представляют гены TLR4 и TLR7. TLR4 взаимодействует с протеиновой оболочкой вирусов и распознает вирусные структурные белки; лигандом гена TLR7 является одноцепочечная РНК [3,9]. В научной литературе обсуждается роль полиморфизма Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 и Gln11Leu (rs179008) гена TLR7 в патогенезе и развитии осложнений при ХГС, а также эффективность его лечения [5-8,11-14]. Однако, данные о распространенности этих полиморфизмов среди больных ХГС немногочисленны [6-8,11,13].

Учитывая значимую роль определенного генетического фона и изменений иммунологического статуса в развитии хронических заболеваний, определение генети-

ческих маркеров, ассоциированных с развитием ХГС, является актуальной научно-практической задачей, решение которой в дальнейшем позволит прогнозировать тяжесть течения и исход данной патологии.

Целью исследования явилось изучение распространенности полиморфизмов Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 и Gln11Leu (rs179008) гена TLR7 у больных хроническим гепатитом С в целом и с учетом гендерного распределения.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели проведено исследование с использованием методики «случай-контроль», в которое было включено 125 больных ХГС, находившихся на лечении в Полтавской областной клинической инфекционной больнице. Среди них 48 (38,4%) женщин и 77 (61,6%) мужчин, возраст - от 20 до 63 лет (средний – 40,78±0,86). Группу популяционного контроля для изучения распространенности полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 составили 90 практически здоровых жителей Полтавской области: женщин – 40 (44,4%), мужчин – 50 (55,6%), для Gln11Leu гена TLR7 – 85: женщин – 38 (44,7%), мужчин – 47 (55,3%). Диагноз ХГС устанавливался согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ X) и международной классификации болезней печени (Лос-Анджелес, 1994).

Полиморфный участок Asp299Gly гена TLR4 генотипировали методом ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров, амплификация проведена на амплификаторе «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), полиморфный участок Gln11Leu гена TLR7 - методом ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров, амплификатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Распределение наблюдаемых частот аллелей и генотипов исследуемых генов оценивали на предмет соответствия равновесию Харди-Вайнберга (HWE) с использованием критерия χ^2 , расчет проводили на онлайн-калькуляторах, доступных по ссылкам http://gen-exp.ru/calculator_or.php, <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>, при $p > 0,05$ равновесие статистически достоверное [15].

Статистическая обработка результатов исследования проведена посредством программы SPSS 17.0 (США) методами вариационной статистики, принятыми в медицине. Сравнение частот генотипов и аллелей проводили с помощью точного теста Фишера (F). Количественную оценку связи между двумя рядами бинарных признаков проводили при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Риск развития заболевания рассчитывали как отношение шансов (OR) с указанием 95% доверительного интервала [95% CI] и z-статистики, где величина 95% CI характери-

зует степень доказательности данных, а значение p (z) указывает на вероятность отклонения нулевой гипотезы (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) [1]. OR=1 рассматривали как отсутствие, OR>1 – как положительную (повышенный риск развития патологии), OR<1 – как отрицательную (пониженный риск развития патологии) ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием. Нулевыми гипотезами являлись соответствие HWE и отсутствие ассоциаций (OR=1). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, при p в интервале от 0,05 до $\leq 0,1$ отмечали тенденцию к достоверности.

Результаты и их обсуждение. В результате молекулярно-генетического обследования 125 больных ХГС и 175 здоровых выявлены как «дикие» - Asp299Asp, Gln11Gln, так и «мутантные» генотипы – Asp299Gly, Gln11Leu, Leu11Leu исследуемых генов. Гомозиготный генотип Gly299Gly гена TLR4 не определялся, что соответствует данным научной литературы о его низкой частоте в популяции [2,6,8,12]. Распределение генотипов всех изученных полиморфизмов соответствовало HWE как среди больных ХГС, так и у здоровых (таблица 1).

При сравнительном анализе генотипов и аллелей полиморфного локуса Asp299Gly гена TLR4 установлены статистически значимые различия между больными ХГС и здоровыми (таблица 2).

Согласно представленным в таблице 2 данным, гетерозиготный генотип Asp299Gly достоверно чаще выявлялся у больных ХГС. Так, «дикий» генотип гена TLR4 наблюдался у 84,8% обследованных, «мутантный» - у 15,2%, что достоверно отличалось от здоровых, среди которых гомо- и гетерозиготные генотипы TLR4 выявлялись с частотой 96,7% и 3,3% соответственно, то есть частота полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 среди больных ХГС в 4,6 раза превышала аналогичный показатель популяционного контроля ($p=0,005$). Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, согласно которому между генотипом Asp299Gly и ХГС существует достоверная прямая корреляционная связь ($r=0,193$, $p=0,004$). При расчете показателя OR установлено, что ХГС развивается в 5,2 раза чаще у лиц с генотипом Asp299Gly гена TLR4, OR=5,19 [95% CI 1,48-18,14], $p=0,009$. Результаты сравнительного анализа частот аллелей согласуются с данными изучения частот генотипов: нормальный (299Asp) и полиморфноизмененный (299Gly) аллели гена TLR4 у больных ХГС встречались в 92,4% и 7,6% случаев, у здоровых - 98,3% и 1,7% соответственно, из чего следует, что аллель 299Gly у больных ХГС определялся в 4,5 раза чаще, чем у здоровых ($p=0,007$; $r=0,133$, $p=0,006$). По данным расчета показателя OR наличие аллеля 299Gly гена TLR4 в 4,9 раза повышает риск развития ХГС, OR=4,85 [95% CI 1,41-16,65], $p=0,012$.

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей генов TLR4 и TLR7 у больных ХГС и здоровых

Ген, полиморфизм	Выборка	Генотип	N.O	N.E	HWE, χ^2 d. f.=1	Частота аллеля	H_{obs} , H_{exp}	D
TLR4 (Asp299Gly)	ХГС, n=125	Asp/Asp (AA)	106	106,72	0,85 (p=0,36)	A=0,924 G=0,076	0,152 0,140	0,086
		Asp/Gly (AG)	19	17,56				
		Gly/Gly (GG)	0	0,72				
	Здоровые, n=90	Asp/Asp (AA)	87	87,03	0,03 (p=0,87)	A=0,980 G=0,017	0,033 0,033	0,0
		Asp/Gly (AG)	3	2,95				
		Gly/Gly (GG)	0	0,03				
TLR7 (Gln11Leu)	ХГС, n=125	Gln/Gln (AA)	102	101,25	0,56 (p=0,46)	A=0,900 T=0,100	0,168 0,180	-0,067
		Gln/Leu (AT)	21	22,50				
		Leu/Leu (TT)	2	1,25				
	Здоровые, n=85	Gln/Gln (AA)	63	61,84	1,01 (p=0,32)	A=0,853 T=0,147	0,224 0,251	-0,107
		Gln/Leu (AT)	19	21,32				
		Leu/Leu (TT)	3	1,84				

примечание: N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при HWE; d. f. - число степеней свободы; H_{obs} и H_{exp} - наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность, соответственно; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей гена TLR4, абс. (%)

Генотипы и аллели TLR4	ХГС, n=125	Здоровые, n=90	p (F)	OR [95% CI]	p (z)
Asp299Asp	106 (84,8)	87* (96,7)	0,005	0,19 [0,05-0,67]	0,009
Asp299Gly	19* (15,2)	3 (3,3)		5,19 [1,48-18,14]	
299Asp	231 (92,4)	177* (98,3)	0,006	0,20 [0,06-0,70]	0,012
299Gly	19* (7,6)	3 (1,7)		4,85 [1,41-16,65]	

примечание: * - статистически значимые различия; p (F) - точный тест Фишера, p (z) - z-статистика

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей гена TLR7, абс. (%)

Генотипы и аллели	ХГС, n=125	Здоровые, n=85	p (F)	OR [95% CI]	p (z)
Gln11Gln	102 (81,6)	63 (74,1)	0,231	1,54 [0,79-3,00]	0,196
Gln11Leu+Leu11Leu	23 (18,4)	22 (25,9)		0,64 [0,33-1,25]	
Gln11Leu	21 (16,8)	19 (22,4)	0,371	0,70 [0,35-1,40]	0,315
Leu11Leu	2 (1,6)	3 (3,5)	0,396	0,44 [0,07-2,71]	0,380
11Gln	225 (90,0)	145 (85,3)	0,167	1,55 [0,85-2,80]	0,146
11Leu	25 (10,0)	25 (14,7)		0,64 [0,35-1,16]	

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса Gln11Leu гена TLR7 статистически значимых различий между больными ХГС и здоровыми не выявил (таблица 3).

Как следует из данных таблицы 3, расчет точного теста Фишера и OR статистически значимой разницы

между наличием «дикого» и «мутантных» генотипов и аллели 11Leu гена TLR7 у больных ХГС и здоровых не выявил. В целом, полиморфноизмененные генотипы Gln11Leu+Leu11Leu гена TLR7 регистрировались у 18,4% больных ХГС и 25,9% здоровых, из них гетерозиготный генотип Gln11Leu определялся у 16,8% и 22,4%, гомозиготный Leu11Leu – у 1,6% и 3,5%, со-

ответственно. Корреляционный анализ связи между ХГС и наличием полиморфизма гена TLR7 не выявил.

Анализ распространенности генотипов и аллелей гена TLR4 гендерных различий не выявил: у мужчин с ХГС частота генотипа Asp299Gly составила 16,9%, у женщин – 12,5%, в группе популяционного контроля – 2,0% и 5,0%, соответственно. Однако наблюдалось преобладание в 8,5 раз «мутантного» генотипа Asp299Gly среди мужчин с ХГС в сравнении со здоровыми ($p=0,008$; $r=0,232$, $p=0,009$). При расчете показателя OR выявлено, что наличие полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 в 10 раз повышает риск развития ХГС у мужчин ($OR=9,95$ [95% CI 1,25-78,69], $p=0,029$). У женщин статистически достоверной разницы по данному признаку не выявлено.

Изучение гендерных особенностей распределения «мутантных» генотипов Gln11Leu и Leu11Leu гена TLR7 показало, что у мужчин с ХГС данные генотипы определялись с частотой 13,0%, у здоровых – 14,9%, среди женщин – 27,1% и 39,5%, соответственно, что оказалось статистически недостоверным. Гомозиготный генотип Leu11Leu выявлялся только у обследованных женщин (с ХГС – 4,2%, здоровые – 7,9%). Отмечено также преобладание полиморфноизмененных генотипов TLR7 среди женщин, что можно объяснить X-хромосомной локализацией данного гена. Так, генотипы Gln11Leu+Leu11Leu гена TLR7 у женщин с ХГС выявлялись в 2,1 раза чаще, чем у мужчин (27,1% против 13,0%), с тенденцией к достоверности согласно расчета точного теста Фишера ($p=0,059$), показателя OR ($OR=2,48$ [95% CI 0,99-6,24], $p=0,052$) и статистически значимо по результатам корреляционного анализа ($r=0,177$, $p=0,048$). Частота аллеля 11Leu TLR7 у женщин составила 15,6%, у мужчин – 6,5% ($p=0,028$; $OR=2,66$ [95% CI 1,14-6,20], $p=0,022$), с прямой корреляционной связью ($r=0,148$, $p=0,019$). В группе популяционного контроля «мутантные» генотипы гена TLR7 также регистрировались преимущественно у женщин – 39,5% (мужчины – 14,9%, $p=0,013$; $OR=3,72$ [95% CI 1,32-10,47], $p=0,012$), что подтверждалось корреляционным анализом ($r=0,279$, $p=0,010$), аллель 11Leu – 23,7% и 7,4%, соответственно ($p=0,004$; $OR=3,85$ [95% CI 1,51-9,81], $p=0,005$), коэффициент корреляции - $r=0,228$, $p=0,003$.

Выводы:

1. У больных ХГС полиморфноизмененный генотип Asp299Gly гена TLR4 выявлялся в 15,2%, аллель 299Gly – в 7,6%, что в 4,5-4,6 раза превышает их частоты в группе популяционного контроля (3,3% и 1,7%, соответственно, $p<0,01$).
2. Наличие в геноме полиморфизма гена TLR4 можно рассматривать в качестве предиктора развития ХГС, факторами повышенного риска являются генотип Asp299Gly и аллель 299Gly ($OR=5,19$, $p<0,01$ и

$OR=4,85$, $p<0,05$, соответственно).

3. Полиморфноизмененные генотипы Gln11Leu и Leu11Leu гена TLR7 регистрировались у 18,4% больных ХГС, из них гетерозиготный генотип Gln11Leu определялся у 16,8%, гомозиготный Leu11Leu – у 1,6%, без статистической разницы с популяционным контролем (25,9%, 22,4%, 3,5%, соответственно, $p>0,05$).
4. «Мутантные» генотипы гена TLR7 достоверно чаще определялись у больных ХГС (27,1%) и у здоровых (39,5%) женщин в сравнении с мужчинами (13,0% и 14,9%, соответственно, $p<0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Грижбовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. Экология человека 2008; 5: 57-60
2. Дубинская Г.М., Прийменко Н.О., Кайдашев И.П. и др. Роль полиморфизма генов TLR-2, TLR-3, TLR-4 при гриппе. Gergian medical news 2014; 7-8(232-233): 51-55.
3. Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В и др. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье» 2012; 2: 147-152.
4. Титов Л.П. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология. Белорус. мед. журнал 2008; 3: 28-35.
5. Agúndez J.A., García-Martin E., Maestro M.L., et al. Polymorphism of the TLR4 gene reduces the risk of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. Oncology. 2012; 82(1): 35-40.
6. Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Al-Zoghaibi F., et al. Toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients. BioMed Research International. [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Nov 12]; [about 9 p.]. Available from: <http://www.researchgate.net>
7. Ascar E., Ramadori G., Mihm S. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection. J Med Virol. 2010; 82(11): 1859-1868.
8. de Souza Pires-Neto O., de Sá K.S.G., Santana B.B., et al. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses. Mediators of Inflammation [Internet]. 2015 Aug [cited 2015 Nov 12]; 9: [about 7 p.]. Available from: <http://www.researchgate.net>
9. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat. Immunol. 2010; 11(5): 373-384.
10. Messina J.P., Humphreys I., Flaxman A., et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology 2015; 61(1): 77-87.
11. Nieto J.C., Sánchez E., Román E., et al. Cytokine production in patients with cirrhosis and TLR4 polymorphisms. World J. Gastroenterol. 2014; 20(46): 17516-17524.
12. Perić M., Bošnjak Z., Šarkanj B. et al. Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 in chronically infected hepatitis C patients from north-east Croatia. Arch Virol. 2015; 160: 297-304.

13. Schott E., Witt H., Neumann K., et al. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection. *J. Hepatol.* 2007; 47: 203–211.
14. Taghavi SA., Damangir H., Kamali Sarvestani E., et al. Relation between C.32 A>T polymorphism in TLR7 and response to treatment in chronic HCV-infection. *Armaghan Danesh.* 2009; 14(2): 105-116.
15. Wigginton J.E., Cutler D.J., Abecasis G.R. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 887-893

SUMMARY

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS TOLL-LIKE RECEPTOR 4 AND 7 IN THE CHRONIC HEPATITIS C AND GENDER FEATURES OF THEIR DISTRIBUTION

**Sizova L., Koval T., Kaidashev I.,
Ichenko V., Dubinskaya G.**

State Higher School of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

The aim of the study was to investigate the prevalence of polymorphisms Asp299Gly (rs4986790) TLR4 gene and Gln11Leu (rs179008) TLR7 gene in patients with chronic hepatitis C in general and in gender distribution. To achieve this goal the study using the methods of "case-control", which included 125 patients with chronic hepatitis C who were treated in the Poltava Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases. The group of population control for the study of the prevalence of polymorphisms Asp299Gly TLR4 gene included 90 healthy residents of the Poltava region, for Gln11Leu gene TLR7 - 85. Gender groups were equivalent. The study found that in patients with chronic hepatitis C genotype Asp299Gly TLR4 gene was detected in 15.2%, allele 299Gly - in 7.6%, which is 4.5-4.6 times higher than their rate in control group (3.3% and 1.7%, respectively, $p < 0.01$). The presence of polymorphism of the TLR4 gene in the genome can be considered as a predictor of development of chronic hepatitis C, factors of increased risk are the Asp299Gly genotype and the allele 299Gly ($OR = 5.19$, $p < 0.01$ and $OR = 4.85$, $p < 0.05$ respectively).

Polymorphic genotypes Gln11Leu and Leu11Leu of the TLR7 gene recorded in 18.4% of patients with chronic hepatitis C, among them Gln11Leu heterozygous genotype was detected in 16.8%, homozygous Leu11Leu - at 1.6%, with no statistical difference from the population control (25.9%, 22.4%, 3.5%, respectively, $p > 0.05$). "Mutant" genotypes of the TLR7 gene were determined significantly more often in women with chronic hepatitis C (27.1%) and in healthy people (39.5%) comparing to men (13.0% and 14.9%, respectively, $p < 0.05$).

Keywords: gene, genotype, polymorphism, chronic hepatitis C, the gender distribution.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ 4 И 7 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

**Сизова Л.М., Коваль Т.И., Кайдашев И.П.,
Ильченко В.И., Дубинская Г.М.**

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Целью исследования явилось изучение распространенности полиморфизмов Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 и Gln11Leu (rs179008) гена TLR7 у больных хроническим гепетитом С в целом и с учетом гендерного распределения.

Для достижения поставленной цели проведено исследование с использованием методики «случай-контроль», в которое было включено 125 больных хроническим гепетитом С (ХГС), находившихся на лечении в Полтавской областной клинической инфекционной больнице. Группу популяционного контроля для изучения распространенности полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 составили 90 практически здоровых жителей Полтавской области, для Gln11Leu гена TLR7 – 85. По гендерному признаку группы были равноценными. В результате исследования выявлено, что у больных ХГС полиморфноизмененный генотип Asp299Gly гена TLR4 выявлялся в 15,2%, аллель 299Gly – в 7,6%, что в 4,5-4,6 раза превышает их частоты в группе популяционного контроля (3,3% и 1,7%, соответственно, $p < 0,01$). Наличие в геноме полиморфизма гена TLR4 можно рассматривать в качестве предиктора развития ХГС, факторами повышенного риска являются генотип Asp299Gly и аллель 299Gly ($OR = 5,19$, $p < 0,01$ и $OR = 4,85$, $p < 0,05$, соответственно).

Полиморфноизмененные генотипы Gln11Leu и Leu11Leu гена TLR7 регистрировались у 18,4% больных ХГС, из них гетерозиготный генотип Gln11Leu определялся у 16,8%, гомозиготный Leu11Leu – у 1,6%, без статистической разницы с популяционным контролем (25,9%, 22,4%, 3,5%, соответственно, $p > 0,05$). «Мутантные» генотипы гена TLR7 достоверно чаще определялись у женщин с ХГС (27,1%) и у здоровых (39,5%) в сравнении с мужчинами (13,0% и 14,9%, соответственно, $p < 0,05$).

რეზიუმე

TLR4 და TLR7 გენების რეცეპტორების გენეტიკური პოლიმორფიზმის როლი ქრონიკული C ჰეპატიტის განვითარებაში და მათი განაწილების გენდერული თავისებურებანი

ლ. სიზოვა, გ. კოვალი, ი. კაიდაშევი, დ. ილჩენკო, გ. დუბინსკაია

უკრაინის უმაღლესი სასწავლო დაწესებულება "უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია", პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა TLR4 და TLR7 გენების გენეტიკური პოლიმორფიზმის შესწავლა (Asp299Gly - rs4986790 და rs179008) ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფებში მთლიანობაში და გენდერული განაწილების გათვალისწინებით.

ჩატარდა გამოკვლევა მეთოდით "შენტხევეა-კონტროლი", რომელშიც ჩართული იყო ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფები, რომლებიც მკურნალობდნენ პოლტავის სამხარეო კლინიკურ ინფექციურ საავადმყოფოში. TLR4 გენის Asp299Gly გენეტიკური პოლიმორფიზმის გავრცელების შესასწავლად გამოყოფილი საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 90 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა პირმა, ხოლო TLR7

გენის Gln11Leu - 85 ჯანმრთელმა პირმა. გენდერული მიხედვით ყველა ჯგუფი იყო ექვივალენტური.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფების 15,2%-ს აღმოაჩნდა TLR4 გენის პოლიმორფულად შეცვლილი Asp299Gly გენოტიპი, ალელი 299Gly - 7,6%, რაც 4,5-4,6 აღმატება მათ სისშირეს საკონტროლო პოპულაციურ ჯგუფში (3,3% და 1,7%, შესაბამისად, $p < 0,01$).

პოლიმორფიზმის გენომში TLR4 გენის არსებობა შეიძლება განიხილოს, როგორც C ჰეპატიტის განვითარების პრედიქტორი. მაღალი რისკის ფაქტორებს წარმოადგენენ გენოტიპი Asp299Gly და ალელი 299Gly (OR=5,19, $p < 0,01$ და OR=4,85, $p < 0,05$, შესაბამისად). TLR7 გენის პოლიმორფულად შეცვლილი Gln11Leu და Leu11Leu დარეგისტრირდა ქრონიკული C ჰეპატიტით 18,4% ავადმყოფებში, მათ შორის ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი Gln11Leu განისაზღვრა ავადმყოფების 16,8%-ში. ჰომოზიგოტური Leu11Leu - 1,6%, სტატისტიკური სხვაობის გარეშე პოპულაციურ კონტროლთან (25,9%, 22,4%, 3,5%, შესაბამისად, $p > 0,05$). TLR7 გენის "მუტანტური" გენოტიპები სარწმუნოდ ხშირად აღენიშნებოდა ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებულ (27,1% და (39,5%) ჯანმრთელ ქალებს, განსხვავებით მამაკაცებისაგან (13,0% и 14,9%, შესაბამისად, $p < 0,05$).

ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА КАК СПОСОБ КОРРЕКЦИИ МОТИВАЦИОННЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Синайко В.М., Коровина Л.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Параноидная шизофрения является одним из прогностически наиболее неблагоприятных психических расстройств, что обусловлено не только хроническим типом течения, но и прогрессированием основных симптомов. Конечные состояния, специфический дефицит значительно снижают качество жизни пациентов даже при относительном затухании симптомов в период ремиссии. В связи с этим, качество жизни и уровень социальной адаптации больных шизофренией по сей день привлекают внимание исследователей. Качество жизни при хроническом заболевании обусловлено не только наличием симптомов, но и качеством компенсаторных возможностей пациента. При длительном приеме поддерживающей терапии, неизбежно развиваются

побочные эффекты лекарственных средств; нередко именно субъективное отношение к ним определяет дальнейшую жизнь больного [1,2,5,8,11].

На современном этапе развития психиатрии концепция биопсихосоциального единства в учении о шизофрении занимает ведущую позицию. Психосоциальная реабилитация больных шизофренией является неотъемлемой частью лечения. Нарушенные системы социального функционирования - основная мишень терапии данного контингента больных. На сегодняшний день разработано и представлено множество комплексных и изолированных методов психореабилитационного лечения. При этом, психообразование, как метод со-

четанного воздействия информационного и тренингового блоков, является современным и экономически наиболее выгодным способом воздействия на психически больных, в том числе, страдающих параноидной шизофренией [1,3,4,7].

Любой тип обучения предусматривает мотивационный компонент психической сферы, затрагивая его в психообразовательной программе, что обеспечивает ее успешность и эффективность. Патология эффекторно-волевой сферы всегда присутствует при шизофрении. Общее ослабление мотивации и побуждений является точкой приложения при составлении психообразовательных программ, что обеспечивает необходимый успех их применения [6,7,9,10].

Цель исследования - изучить влияние мотивационно направленных психообразовательных программ, составленных с учетом особенностей адаптации и дезадаптирующих факторов у больных параноидной шизофренией с абдоминальным ожирением.

Материал и методы. Наблюдались 34 женщины, страдающие параноидной шизофренией с непрерывным типом течения, которые в начале исследования пребывали на стационарном лечении в различных отделениях Харьковской областной клинической психиатрической больницы №3. Возраст пациенток варьировал в пределах от 18 до 42 лет. Все больные имели сопутствующее абдоминальное ожирение, развившееся вторично после длительного приема антипсихотиков второго поколения (не менее 1 года) и являвшееся основным побочным эффектом.

В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей соматической патологией и длительно принимавшие типичные нейролептики.

В работе использовались клинико-психопатологический (для качественной оценки психопатологической симптоматики) и психометрические методы, шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) с целью количественной оценки выраженности психопатологических симптомов, шкалы SF-36 и PSP - для оценки качества жизни и уровня социальной адаптации обследованных пациентов. Опросник удовлетворенности результатами медикаментозного лечения (TSQM) и метод прогнозирования медикаментозного комплайенса в психиатрии применялись для изучения комплайентности, приверженности терапии, факторов их составляющих.

Результаты и их обсуждение. Первичная оценка психического состояния пациенток показала соответствие их активному эндогенно-процессуальному состоянию. Суммарная оценка по PANSS, в среднем, составила 116,4±3,4 баллов. При высоком суммарном значении контингент исследования качественно отли-

чался. Среди отдельных симптомов доминировали так называемые вторично негативные, соответствовавшие подрубрикам общих и негативных расстройств по данной методике. Позитивные симптомы были выражены в меньшей степени. Все больные отмечали неудовлетворенность качеством жизни (SF-36), обусловленную, в основном, снижением эмоционального функционирования (RE – 3,9±0,2 баллов) и общего здоровья (GH – 17,5±0,3); социального функционирования (PSP – 38,2±2,5 баллов).

Больные обладали низкой комплайентностью. Так, суммарная оценка по методу прогнозирования медикаментозного комплайенса, в среднем, составила 29,9±2,6 баллов. Данный показатель обусловлен недостаточно осознанным отношением к медикации (16,3±1,8 баллов) и факторами, связанными с пациентом (7,1±0,8 баллов), в меньшей степени - факторами, связанными с близкими (4,3±0,3 балла), врачом (2,3±0,3 балла). Анализ приверженности терапии, проведенный посредством методики TSQM, также выявил низкие значения, особенно по следующим показателям: субъективно осознаваемая эффективность терапии (47,8±2,5 баллов), удобство (52,1±2,5 балла), общая удовлетворенность лечением (42,9±2,8 балла), побочные действия (77,9±2,0 баллов).

Полученные данные стали основой разработанных модулей для психообразовательной программы.

Психообразовательная программа представляла собой занятия длительностью 45 минут, которые проводились в закрытых группах по 6–7 больных и состояли из теоретической части, в ходе которой пациенткам предоставлялась информация об их заболевании и его проявлениях, затем проводилось двустороннее обсуждение и формирование когнитивного навыка.

С целью улучшения усвоения информации, учитывая патологию эффекторно-волевой сферы, был использован подход, направленный на мотивацию больных. Подача информации проводилась с учетом составляющих данного подхода: ожидаемости успеха, ценности цели и желания. Внутренние мотивирующие стратегии активировались посредством определения основного дестабилизирующего фактора выбранного контингента – абдоминального ожирения. Вера в обеспечение желаемого результата поддерживалась сложностью задачи – адаптироваться к жизни с условием наличия параноидной шизофрении и сопутствующего ожирения.

В информационном блоке преобладала информация об основных препаратах, использованных для купирования симптоматики и проведения поддерживающей терапии (атипичных антипсихотиках), их показаниях, особенностях действия. Отдельным пунктом обсуждались побочные эффекты, а именно абдоминальное ожирение, причины его развития и методы коррекции.

Обсуждались также общие вопросы, касающиеся диагноза и составляющих понятия "психическое здоровье".

Отдельным блоком являлась информация об эмоциональном функционировании и возможностях самореализации.

Приобретенные знания преподносились как факторы, усиливающие эффективность занятий. Данный момент раскрывался «оживлением» информации, полученной на предыдущих занятиях. Каждый озвученный больными факт или термин обсуждался и определялась его значимость для конкретного пациента. Например, при обсуждении положения о купировании негативной психосимптоматики атипичными антипсихотиками, уточнялось, что именно к ней относится, что из перечисленного имеется у конкретной пациентки, как данный симптом отражается на ее жизни и какую роль играет в конкретных составляющих ресоциализации.

Рост внутренней мотивации и более активное включение в учебные занятия обеспечивались за счет возможности применения полученной информации в конкретной жизненной ситуации. Особое внимание уделялось наличию отрицательного опыта в какой-либо типичной ситуации. В ходе исследования проводилось обучение пациенток обращать внимание на происходящие с ними события в обычной жизни, разделять их на положительные и отрицательные, а также формирование у них навыка обсуждения отрицательного опыта с последующим возможным поиском верного решения.

Все больные имели более или менее выраженные попытки борьбы с основным нежелательным моментом терапии – абдоминальным ожирением, которым предшествовало осознание данного явления, оценка его как нежелательного, снижающего качество жизни и мешающего социальной адаптации. В основном, попытки борьбы с избыточной массой тела и ожирением сводились к отмене поддерживающей терапии как основного мотиватора прибавки массы тела. При этом пациентки не только не добивались успеха, но и в скором времени повторно госпитализировались в стационар в связи с обострением психопатологической симптоматики.

Для улучшения усвоения данного блока информации и понимания его значимости использовалось поэтапное раскрытие сложности задачи. Прежде всего, больным объяснялся факт наличия как минимум двух проблем: основного заболевания и основного побочного эффекта. После чего преподносилась информация о необходимости поддерживающей терапии как основного фактора, снижающего частоту повторных госпитализаций. Затем приводилась информация о методах контроля и снижения массы тела.

С целью подкрепления мотивации излагался успешный опыт в данной области. Приводились примеры снижения массы тела у пациентов, принимающих фармакологические препараты той же группы. Обсуждались отдельные случаи контроля употребляемой пищи и рациональной физической активности.

Для снижения скептического отношения к преподносимой информации, активно обсуждались бывшие неудачи больных с раскрытием их причин. В большинстве случаев они были представлены преобладанием позитивного энергетического баланса.

На протяжении всего курса сила мотивации подкреплялась конкретностью задачи: проблема раскладывалась на составные блоки, давалась повторно информация по каждому из пунктов.

На втором этапе работы, после окончания психообразовательных занятий, больные были повторно обследованы с использованием выше указанных психометрических шкал.

Общее позитивное впечатление подтверждалось их результатами.

Анализ психического состояния по методике PANSS показал снижение выраженности позитивных симптомов (с $28,7 \pm 1,0$ до $18,3 \pm 2,1$ баллов, $p < 0,001$), общих симптомов (с $55,8 \pm 1,9$ до $42 \pm 2,2$ баллов, $p < 0,001$), негативных симптомов (с $31,8 \pm 1,1$ до $28,9 \pm 2,7$ баллов).

Изучение динамики самооценки качества жизни пациенток с использованием методики SF-36 показало, что наиболее значимые для обследованных больных подшкалы характеризовались существенной позитивной динамикой. Так, эмоциональное функционирование (RE) возросло от $3,9 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,8$ баллов, $p < 0,001$, общее здоровье (GH) возросло от $17,5 \pm 0,3$ до $19,3 \pm 0,9$ баллов, $p < 0,05$.

Все больные отметили субъективное повышение качества жизни по сравнению с исходным состоянием. Данные изменения обусловлены нормализацией общего психического, эмоционального, ролевого, социального показателей и их опосредованного влияния на показатели здоровья, субъективно осознаваемой боли как на социальную составляющую болезни. В то же время показатели физического функционирования и жизнеспособности, как биологические составляющие основного патологического процесса, не претерпели значимых изменений.

Общее значение социального функционирования по шкале PSP возросло с $38,2 \pm 2,5$ до $64,7 \pm 2,2$ баллов, $p < 0,001$.

Комплаенс-ориентированная информация использованной программы подтвердила свою эффективность, отразившуюся в результатах методик TSQM и Метода прогнозирования медикаментозного комплаенса в психиатрии.

Эффективность терапии достоверно возросла с $47,8 \pm 2,5$ до $76,4 \pm 0,3$ баллов, $p < 0,001$, общая удовлетворенность лечением: с $42,9 \pm 2,8$ до $54,5 \pm 1,1$ баллов, $p < 0,01$; снижение показателя субъективно осознаваемой тяжести побочных действий $77,9 \pm 2,0$ до $64,4 \pm 1,2$ баллов, $p < 0,01$.

Суммарное значение метода прогнозирования медикаментозного комплаенса в психиатрии возросло с $29,9 \pm 2,6$ до $38,9 \pm 0,7$ баллов, $p < 0,001$, что обусловлено улучшением отношения к медикации с $16,3 \pm 1,8$ до $22,4 \pm 0,7$ баллов, $p < 0,05$, факторов, связанных с пациентом, возросших с $7,3 \pm 0,8$ до $9,2 \pm 0,6$ баллов, $p < 0,001$.

Выводы.

Применение психообразовательных программ является эффективной составляющей комплексного лечения больных параноидной шизофренией. Успешность данного воздействия обеспечивается учетом особенностей контингента и переводом формального изложения информации на блоки, направленные на составляющие мотивационной направленности.

Абдоминальное ожирение следует расценивать как важный и основной побочный эффект длительной терапии атипичными антипсихотиками, оказывающий выраженное отрицательное влияние на субъективную оценку больных и ведущий к снижению их психической и социальной адаптации. Данный фактор должен быть основой формирования ресоциализации и комплаенс-ориентированных воздействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.А., Жигулина И.В., Ряполова Т.Л. Медико-социальная реабилитация больных с психическими расстройствами. Донецк: «Каштан»; 2006: 268.
2. Бурчинский С.Г. Проблема безопасности в стратегии фармакотерапии атипичными нейролептиками. *Нейро News психоневрология и нейропсихиатрия* 2010; 5(24): 37-41.
3. Данилова С.В. Роль психообразования в улучшении качества психиатрической помощи. *Российский психиатрический журнал* 2011; 4: 36-40.
4. Кожина А.М., Гайчук Л.М., Самардакова Г.А. Роль психообразовательных программ в оказании психиатрической помощи. *Укр. вісн. психоневрології*. 2010; 3(64): 130.
5. Марута Н.А. Использование интегративного показателя качества жизни в диагностике, терапии и реабилитации больных шизофренией. *Архив психиатрии* 2004; 2(37): 4-9.
6. Семенова Н.Д. Повышение уровня мотивации при шизофрении: использование внутренних подкрепляю-

щих свойств когнитивной стимуляции. *Социальная и клиническая психиатрия* 2012; 22(1): 80-87.

7. Серазетдинова Л.Г., Петрова Н.Н., Малеваная О.В. Опыт психообразования больных шизофренией в амбулаторной практике. *Обзор психиатрии и медицинской психологии* 2012; 1: 37-42.

8. Сінайко В.М., Земляніцина О.В. Корекція проявів метаболічного синдрому у хворих на параноїдну шизофренію. *Укр. вісник психоневрології* 2010; 3(64): 149-150.

9. Batch D.M. The relationships among cognition, motivation, and emotion in schizophrenia: how much little we know. *Schizophr. Bull.* 2005; 31: 875-881.

10. McFarlane W.R., Dixon L., Lukens E., Lucksted A. Family psychoeducation and schizophrenia: A review of the literature. *Journal of Marital and Family Therapy* 2003; 2(29): 223-245.

11. McIntyre R.S., McIntyre R.S., Mancini D.A., Basile V.S. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J.Clin.Psychiatry* 2001; 62 (suppl. 23): 23-29.

SUMMARY

PSYCHOEDUCATIONAL PROGRAM AS A WAY OF CORRECTING MOTIVATIONAL COMPONENTS IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH ABDOMINAL OBESITY

Sinayko V., Korovina L.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The aim of the study was to investigate the influence of motivational and targeted psychoeducational programs designed for patients with paranoid schizophrenia with abdominal obesity.

We observed 34 women aged 18-42 with continuous-flow type paranoid schizophrenia. All patients had a concomitant abdominal obesity, which developed secondarily after long-term administration of second generation antipsychotic medications (at least 1 year). Based on clinical-psychopathological and psychometric methods of assessment and on the analysis of Treatment Satisfaction Questionnaire we have developed modules for psychoeducational programs.

Based on the results of the treatment we conclude that the application of psychoeducational programs is an effective component of complex treatment of patients with paranoid schizophrenia. Abdominal obesity should be regarded as an important and the main side effect of long-term therapy with atypical antipsychotic medications. It has a marked negative effect on subjective assessment of patients and decreases the level of their mental and social adaptation. This factor should be the basis for the formation of re-socialization and compliance-oriented actions.

Keywords: schizophrenia, abdominal obesity, treatment, psychoeducation.

РЕЗЮМЕ

ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА КАК СПОСОБ КОРРЕКЦИИ МОТИВАЦИОННЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Синайко В.М., Коровина Л.Д.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Украина*

Целью исследования явилось изучение влияния мотивационно направленных психообразовательных программ, составленных с учетом особенностей адаптации и дезадаптирующих факторов у больных параноидной шизофренией с абдоминальным ожирением.

Наблюдались 34 женщины, страдающие параноидной шизофренией с непрерывным типом течения в возрасте 18-42 года. Все больные имели сопутствующее абдоминальное ожирение, развившееся вторично после длительного приема антипсихотиков второго поколения (не менее 1 года) и являвшееся основным побочным эффектом. На основании клинико-психопатологических и психометрических методов оценки, а также результатов анализа опросника удовлетворенности результатами медикаментозного лечения разработаны модули для психообразовательной программы. Психообразовательная программа представляла собой занятия длительностью 45 минут, которые проводились в закрытых группах по 6-7 больных и состояли из теоретической части, в ходе которой пациенткам предоставлялась информация об их заболевании и его проявлениях, затем проводилось двустороннее обсуждение и формирование когнитивного навыка.

На основании результатов проведенного лечения следует заключить, что применение психообразовательных программ является эффективной составляющей комплексного лечения больных параноидной шизофренией. Успешность данного воздействия обеспечивается учетом особенностей контингента и переводом формального изложения информации на блоки, направленные на составляющие мотивационной направленности.

Абдоминальное ожирение следует расценивать как значимый и основной побочный эффект длительной терапии атипичными антипсихотиками, оказывающий выраженное отрицательное влияние на субъективную оценку больных и вызывающий снижение их психической и социальной адаптации. Данный фактор должен

быть основой формирования ресоциализации и комплайенс-ориентированных воздействий.

რეზიუმე

ფსიქოგანმანათლებელი პროგრამა, როგორც მოტივაციური კორექციის მეთოდი პარანოიდული შიზოფრენიით და თანმხლები აბდომინური სიმსუქნით ავადმყოფებში

ვ. სინაიკო, ლ. კოროვინა

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მოტივაციურად მიზანმიმართული დეზადაპტიური ფაქტორების და ადაპტიციის თავისებურებათა გათვალისწინებით შედგენილი ფსიქოგანმანათლებელი პროგრამების ზემოქმედების შესწავლა პარანოიდული შიზოფრენიით და თანმხლები აბდომინური სიმსუქნით ავადმყოფებზე.

დაკვირვება მიმდინარეობდა 18-42 წლის 34 ქალზე პარანოიდული შიზოფრენიის უწყვეტი მიმდინარეობით. ყველა ავადმყოფს აღენიშნებოდა თანმხლები მეორადად განვითარებული აბდომინური სიმსუქნე მეორე ტიპის ანტიფსიქოტიკების ხანგრძლივი (1 წლის განმავლობაში) მიღების შედეგად.

კლინიკო-ფსიქოპათოლოგიური და ფსიქომეტრული მეთოდების შეფასებით და მედიკამენტებით მკურნალობის შედეგებით დაკმაყოფილებაზე კითხვარის პასუხების ანალიზის საფუძველზე დამუშავდა ფსიქოგანმანათლებელი პროგრამისთვის მოდული, რომელიც წარმოადგენს 45-წუთიან მეცადინეობას. მეცადინეობა ტარდებოდა დახურულ ჯგუფებში შემადგენლობით 6-7 ავადმყოფი და შედგებოდა თეორიული ნაწილისაგან, რომლის მსვლელობაში პაციენტებს მიეწოდებოდა ინფორმაცია მათი დაავადების და მისი გამოხატულების შესახებ, შემდეგ კი ტარდებოდა ორმხრივი მსჯელობა და კოგნიტური ჩვევის გამოძევა.

ჩატარებული მკურნალობით მიღებული შედეგების შედეგად ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა იმის შესახებ, რომ ფსიქოგანმანათლებელი პროგრამების გამოყენება წარმოადგენს პარანოიდული შიზოფრენიით ავადმყოფების კომპლექსური მკურნალობის ეფექტურ შემადგენელს.

მკურნალობის წარმატებას უზრუნველყოფს კონტინგენტის თავისებურების გათვალისწინება და ინფორმაციის ფორმალური თხრობის ბლოკებზე გადაყვანა, რაც უზრუნველყოფს მოტივაციურ მიზანდასახელებას.

აბდომინური სიმსუქნე განიხილება როგორც ატიპიური ანტიფსიქოტიკებით ხანგრძლივი მკურნალობის გვერდითი ეფექტი, რომელიც გამოსატულ უარყოფით გაელენას ახდენს ავად-

მყოფების სუბიექტურ შეფასებაზე და იწვევს მათი ფსიქიური და სოციალური ადაპტაციის დაქვეითებას. ზემო აღნიშნული ფაქტორი უნდა იყოს რე-სოციალიზაციის ფორმირების საფუძველი.

THE CURRENT PROBLEMS OF NONSPECIFIC BACK PAIN

¹Seleznova S., ²Zabara A., ³Mamuladze D.

¹Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics; ²Medical Center Ukrgeorgmedical, Batumi; ³Batumi Referral Hospital, Georgia

Pain syndromes are one of the urgent problems of neurology. During the life an episode of back pain occurs in 70-80% of the population. The prevalence of back pain is 40-80% and the annual incidence is 5%. According to the WHO 90% of all diseases of the nervous system are associated with pain. According to the frequency of occurrence of the vertebral pain syndromes (VPS) are ranked as the second. Every fifth person in the world over the age of 27 years suffers from back pain associated with degenerative-dystrophic changes.

Pain in the lower back may be caused by many diseases of the musculoskeletal system. The reasons for occurrence of back pain are:

- disc prolapse while reducing its height and appearance of radial cracks in anulus fibrosus;
- mechanical blockade of the facet joint by synovial membrane;
- dynamic or static compression of the nerve root.

However, most frequently pain in the lower back occurs during the degenerative diseases of the spine.

The pain during osteoarthritis of the spine is characterized by the following features:

- symmetrical character of the pain;
- morning stiffness and stiffness in the lower back during 5-10 min;
- feeling the crunch during extension;
- increased pain during standing extension;
- relief of pain during walking and sitting.

All the pain syndromes are divided into:

1. neuropathic,
2. nociceptive,
3. mixed,
4. functional.

20% of them occupy neuropathic pain, including the pain in the lumbar spine. The pain of a herniated disc is no-

ciceptive (tissue damage) and neuropathic (compression of the spine) in nature, but 30-40% of hernias may occur clinically asymptomatic.

If the duration of pain is less than 6 weeks, then it relates to the acute pain, 6-12 weeks – to the subacute pain, and to the chronic - more than 12 weeks. By 20-30% of patients the acute back pain transforms into the chronic.

The following factors are concerned with the chronic pain:

- biological,
- socio-cultural,
- psychological.

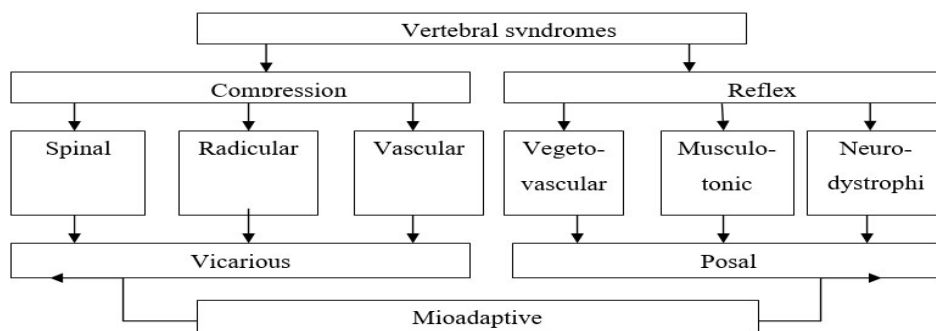
It is currently believed that chronic pain is a disease of the central nervous system. Transition from the acute stage of the disease into the chronic is observed by 1/3 patients with vertebrogenic pain syndromes.

Nowadays is also released the recurrent pain - it's a new episode of pain after the six-month painless period. Non-specific back pain is 85%.

Classification of vertebral syndromes, which are always accompanied by pain, is submitted by Y.Y. Popelyanskiy (Pic. 1).

The clinical picture of neurological manifestations of lumbar degenerative disc disease has been well studied and described in detail, although the new symptoms and syndromes, and also the methods of their study are still specified and described. Depending on the neurological manifestations of lumbar degenerative disc disease the following clinical syndromes are known:

1. reflex
 - lumbago,
 - lumbalgia,
 - sciatica with musculo-tonic and vegetative-vascular syndromes;
2. radicular radicular and vascular syndromes.



Pic 1. Classification of vertebral syndromes

One of the most frequent manifestations of the VPS is a reflex syndrome. The mechanism of the syndrome is associated with reflex irritation of sinuvertebral nerve innervating the area of the spinal segment. In response, there are local (vertebral) pain and different muscle-tonic responses, as well as vegetative-vascular changes.

Main neuropathic pain syndromes resulting from the defeat of nerves, roots or plexus are shown on the Pic. 2. The most common type of neuropathic pain are dorsopathies.

Dorsopathies are divided (after ICD-10):

1. Deforming dorsopathies.
2. The disc degeneration with protrusions.
3. Simpatalgia syndromes.
4. Dorsalgia.

Dorsalgia is characterized by the appearance of severe pain related to irritation of nerve endings of sinuvertebral nerves located in the soft tissues of the spine.

Dorsalgia syndromes, which are the most commonly encountered in clinical practice, are lumbalgia and sciatica. They arise in connection with the functional and anatomic features of the lumbar region to the damage of the biomechanics of movement, primary inflammatory reactions, micro traumas, the imbalance of soft tissue and ligament-muscular-skeletal system of the waist and pelvis.

The main objectives of the patient in the acute phase of vertebrogenic pain are:

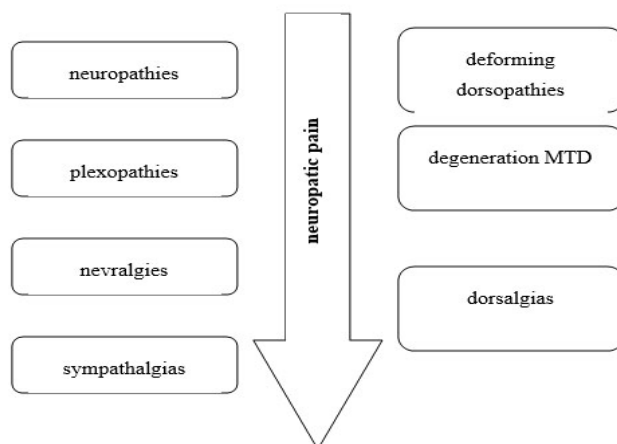
- pain relief,
- restoration of normal biomechanics of the spine,
- creating the conditions for the full course of rehabilitation measures.

The maximum early and completely relief of pain prevents the fixation of pathological movement patterns, the occurrence of mood disorders allows early rehabilitation measures.

To date, there is no doubt about the feasibility of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treatment of the patients with chronic vertebral pain [1,2,4,5,8,9,19].

According to the recommendations of the European antirheumatic League (EULAR) and the recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) treatment of pain syndromes includes pharmacological and non-pharmacological methods of influence. The non-pharmacological methods include:

- patient education,
- social support,
- weight loss,
- exercises,
- support tools,
- physical therapy [13-16].



Pic. 2. Basic neuropathic pain syndromes resulting from the defeat of nerves, plexus, or roots

There are now also carried out shock wave therapy (SWT) on the unit MasterPULS MR 200.

The main effects of the conducting SWT:

1. Improving blood circulation and the generation of neo-vascularization in treatment area [22].
2. Destruction of calcium deposits to support their re-sorbtsii.
3. Analgesia due to hyperstimulation similar to the one electroanalgesia produces, based on the theory and the theory of Melzaka Gate (pain blockers), the release of endorphins [20].
4. Changing of the reflex arc, which controls muscle tone.
5. Changing of the the permeability of cell membranes, nociceptive nerve fibers which can be routed to a point where they are more or less completely severed, thus protecting them from depolarization [12].

In order to relieve pain may be used [3,10,21,23]:

1. non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs),
2. muscle relaxants,
3. local therapy
 - percutaneous electroneurostimulation,
 - ultrasound,
 - an alternating magnetic field,
 - sinusoidal currents
4. as well as structure-modifying drugs (SYSADOA-Symptomatic Slow Acting Drugs of Osteo Arthritis).

The representatives of the latter group slow the pace of progression degenerative processes simultaneously affecting the symptoms. Structure-modifying effect was observed during the using of chondroitin sulfate (Struktum), glucosamine (Dona), unsaponifiable compounds oils of soybeans and avocado (Piaskledin 300), diatserin (Flektserin), hyaluronic acid.

Piaskledin 300 (ASU) is the original French medicament, which includes a set of unsaponifiable phytosterols and fatty acids with proven ability to effectively eliminate the symptoms and slow the progression of osteoarthritis significantly. The contents of capsules Piaskledin are the components from vegetable raw materials. Hoods oils (unsaponifiable components) from avocado and soybeans have a regulating effect on the metabolism of cartilage tissue. This medicament has anti-inflammatory effect. The substances have an analgesic effect [11,17].

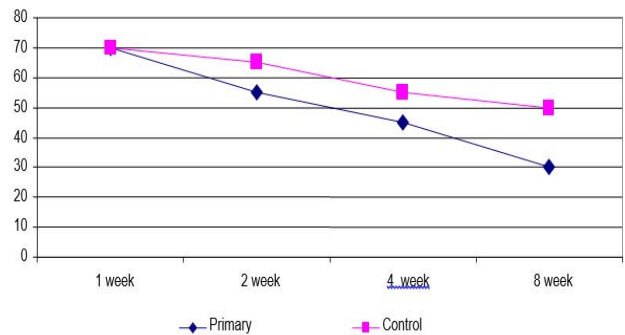
Struktum's active component comprises chondroitin sulfate sodium salt. Chondroitin is the substance, which is the structural basis of cartilage and bone. The admission of endogenous chondroitin helps to restore and maintain the normal structure of cartilage matrix. Struktum also stimulates the synthesis of hyaluronic acid and normalizes synovial fluid viscosity that contributes to the normalization of homeostasis synovial joint environment. Chondroitin has a high anti-inflammatory effect.

In our study, we investigated the effect of structural-modifying drugs in relief of nonspecific back pain. At the same time, our goal was not to compare the efficacy of these drugs.

We observed 85 patients (42 men and 43 women) aged 38 to 68 years (mean age - $46,3 \pm 2,6$) years) with chronic VPS.

Patients were divided into two groups. The first (primary) group consisted of 55 patients (30 men and 25 women). The following treatment was applied: all patients of the first group, in addition to the NSAID administered with hondroprotektor arbitrarily - Struktum 1000 mg twice a day or 300 mg Piaskledin once a day for 40-60 days.

The second (control) group consisted of 30 patients (14 men, 16 women). Patients in the control group administered with a traditional NSAID therapy in combination with B vitamins, without chondroprotectors. For objectification assessment of pain, severity of pain, and evaluate the effectiveness of therapy we used the visual analog scale (VAS).



Pic. 3. Dynamics of the pain after VAS

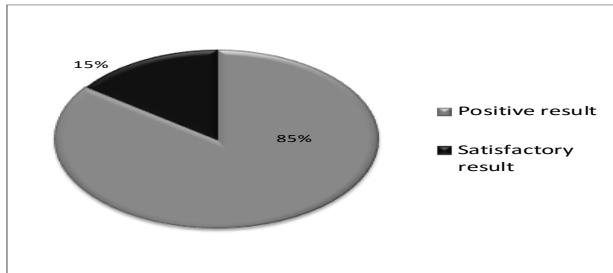
The majority (88%) of the patients included in the study, complained of a moderately severe pain (from 40 to 70 mm on the VAS).

Dynamics of pain in patients taking chondroprotectors within two months compared to the control group is shown in Pic. 3.

Subjective reduction in pain and increased mobility of the spine in patients with SVD correlated with improvement in clinical status of patients. According VAS symptoms in patients with VPS core group significantly decreased after a month of therapy to 24.8 mm, and the patients in the control group by 10.2 mm.

Evaluation of the clinical efficacy of the drugs showed positive effects of structural-modifying drugs (SYSADOA) to radicular and reflex syndromes vertebrogenic patients with pain syndromes.

The use of structurally modifying drugs showed clinical efficacy in almost 85% of patients in the form of a clear positive effect on relief of nonspecific back pain.



Pic. 4. The results of treatment in two months (primary group)

In the treatment of vertebral pain, a combination of NSAIDs with structure-modifying drugs, because these drugs have side effects, have a positive symptomatic effect can be applied courses lasting a few months. This combination of NSAIDs and structure-modifying agents will improve achieve rapid rehabilitation of patients improve locomotor activity and overall quality of life.

REFERENCES

1. Волошин О.І., Борейко Л.Д., Кендзерська Т.Е. Порівняльні імунологічні та біохімічні аспекти терапевтичної дії ербісолу у хворих на остеоартроз. Ліки 2010;5-6: 122-1127.
2. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Грищенко В.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. К.: Морион; 1999: 122.
3. Наказ МОЗ України № 263 від 11.04.2014. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті». <http://www.moz.gov.ua>, <http://www.dec.gov.ua/mtd/index.html>
4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы. Рус. мед журн. 2002; 10(4): 206-212.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Перспективы применения в медицине. М.: Анко; 2000:143.
6. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология в 3 томах. М.: Медицина; 2002:704.
7. Попелянский Я.Ю., Штульман Д. Р. Боли в шее, спине, конечностях. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2003: 480.
8. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практических врачей. Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.А. Насонова. М.: Литтерра; 2003: 507.
9. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВЛС. Вестник фармакологии и фармации 2009; 4: 3-18.
10. Burmester G. et al. The appropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70(5): 818-822.
11. Christenen R., Barteles E.M., Astrup A. et al. Symptom-

- atic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in Osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16(2): 339-408.
12. Delhasse Y., Neuland H., Bloch W. Influence of focused and radial shock wave treatment on the behavior of human mesenchymal stem cells (MSCs) in the range of tissue repair, 10th ISMST Congress. Sorrento: 2009.
 13. EULAR Recommendations 2003 for management of knee osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2003; 62(12): 1145-1155.
 14. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64: 669-681.
 15. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2008; 66: 377-388.
 16. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res. 2012; 64(4): 455-474.
 17. Lequesne M., Maheu E., Cadet C. et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of hip. Arthritis Care Research. 2008; 47: 50-58.
 18. Lequesne M. et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. J. Rheumatol. 1994; 21 (suppl.21): 65-73.
 19. Low Back pain initiative. WHO: 2009; 4.
 20. Mariotto S., de Prati, A.C., Cavalieri E., Amelio E., Marlinghaus E., Suzuki H. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. CurrMedChem. 2009 16:2366-2372.
 21. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2014; 22(3): 363-388.
 22. Mense S., Simons D.G. Muscle pain: Understanding its nature, diagnosis, and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2001.
 23. Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Degenerative spine: presentation of a disease, therapy approach (own data). Modern rheumatology 2008; 3: 30-35.

SUMMARY

THE CURRENT PROBLEMS OF NONSPECIFIC BACK PAIN

¹Seleznova S., ²Zabara A., ³Mamuladze D.

¹Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics; ²Medical Center Ukrgeorgmedical, Batumi; ³Batumi Referral Hospital, Georgia

The article deals with various aspects of pain in degenerative diseases of the spine and with the actual problems of

non-specific back pain. The data on the mechanisms of pain and analgesic treatment algorithms of the patients with radicular syndrome, and pharmacological and non-pharmacological therapies is provided. The effect of structural-modifying drugs in relief of nonspecific back pain was investigated and compared with a traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in combination with B vitamins, without chondroprotectors. The study population was composed of 85 patients (42 men and 43 women) aged 38 to 68 years (mean age - (46,3±2,6) years) with chronic vertebral pain syndromes (VPS). For objectification assessment of pain, severity of pain, and evaluate the effectiveness of therapy we used the visual analog scale (VAS). The majority (88%) of the patients included in the study, complained of a moderately severe pain (from 40 to 70 mm on the VAS). Patients were divided into two groups. The first (primary) group consisted of 55 patients (30 men and 25 women). The following treatment was applied: all patients of the first group, in addition to the NSAID administered with hondroprotektor arbitrarily - Struktum 1000 mg twice a day or 300 mg Piaskledin once a day for 40-60 days. The second (control) group consisted of 30 patients (14 men, 16 women). Patients in the control group administered with a traditional NSAID therapy in combination with B vitamins, without chondroprotectors. The results of the study on the influence of drugs Piaskledin 300, Struktum for the relief of nonspecific back pain revealed that in the treatment of vertebral pain, a combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs with structure-modifying agents could achieve rapid rehabilitation of patients with locomotor activity and improve quality of life in general.

Keywords: pain syndromes, vertebral pain syndromes, structure-modifying agents, Piaskledin 300, Struktum, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ БОЛЕЙ В СПИНЕ

¹Селезнева С.В., ²Забара А.А., ³Мамуладзе Д.Г.

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, департамент неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; ²Медицинский центр Ukrgeorgmedical, Батуми; ³Батумская реферальная больница, Грузия

В статье рассматриваются различные аспекты боли при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника, а также актуальные проблемы неспецифических болей в спине. Приводятся данные о механизмах возникновения боли и алгоритмах обезболивающей терапии при радикулярных синдромах, а также сравнивается эффективность лечения неспецифической боли в спине структурно-модифицирующими препаратами

в комбинации с хондропротекторами и лечения традиционными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в комбинации с витаминами группы В, без хондропротекторов. Наблюдались 85 пациентов (42 мужчин и 43 женщин) в возрасте от 38 до 68 лет (средний возраст 46,3±2,6 лет) с хроническими вертеброгенными болевыми синдромами. Для оценки интенсивности боли и эффективности терапии использовалась визуальная аналоговая шкала. Большинство включенных в исследование пациентов (88%) жаловались на умеренно сильную боль - от 40 до 70 мм по визуальной аналоговой шкале. Пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 55 пациентов (30 мужчин и 25 женщин), в лечении которых, наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение 40-60 дней применяли хондропротекторы – препараты, стимулирующие процессы регенерации и замедляющие дегенерацию хрящевой ткани: Struktum 1000 mg дважды в день или 300 mg Piaskledin раз в день. Контрольная группа состояла из 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин), которых лечили традиционными НПВП в комбинации с витаминами группы В, без хондропротекторов.

Делается вывод, что при лечении вертеброгенных болей для достижения быстрой реабилитации пациентов, улучшения двигательной активности и качества жизни необходимо сочетание нестероидных противовоспалительных препаратов со структурно-модифицирующими препаратами.

რეზიუმე

ზურგის არეში არასპეციფიკური ტკივილების აქტუალური პრობლემები

¹ს. სელეზნიოვა, ²ა. ზაბარა, ³დ. მამულაძე

¹დონეცკის მ. გორკის სახ. ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნევროლოგიის, ნეიროქირურგიის და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი; ²სამედიცინო ცენტრი უკრაინული უკრაინული ბათუმი; ³ბათუმის რეფერალური საავადმყოფო, საქართველო

ტკივილის სინდრომი წარმოადგენს ნევროლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას. გავრცელების სიხშირით ვერტებროგენური ტკივილის სინდრომებს უჭირავს მეორე ადგილი სხვა სინდრომებს შორის.

სტატიაში განხილულია ტკივილის სხვადასხვა ასპექტები ხერხემლის დეგენერაციულ-დისტროფიული დაავადებების დროს, მათ შორის ზურგის არეში არასპეციფიკური ტკივილების აქტუალური პრობლემები. მოყვანილია მონაცემები ტკივილის ჩამოყალიბების მექანიზმების და გაუტკივარების

აღგორითმების შესახებ რადიკალური სინდრომების დროს, შეფასებულია მკურნალობის მედიკამენტური და არამედიკამენტური მეთოდების ეფექტურობა; წარმოდგენილია კვლევის შედეგები სტრუქტურულ-მოდიფიცირებული პრეპარატების (პიასკლედინ 300, სტრუქტუმი) ზურგის არეში ტკივილის კუპირებაზე გავლენის შესახებ. ვერტებრო-

გენური ტკივილების მკურნალობისას აუცილებელია არასტეროიდული ანთებისსაწინააღმდეგო და სტრუქტურულმოდიფიცირებული პრეპარატების ერთობლივი გამოყენება, რაც უზრუნველყოფს პაციენტების სწრაფ რეაბილიტაციას, მოძრაობითი აქტიურობის და, აქედან გამომდინარე, ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას.

THE CONTENT OF MICROELEMENTS IN BLOOD SERUM AND ERYTHROCYTES IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE I DEPENDING ON LEVEL OF GLYCEMIC CONTROL

Gluschenko N., Vasylyshyn Kh., Roschupkin A., Lekishvili S., Gladchenko O.

Sumy State University, Ukraine

Diabetes mellitus applies to the foreground directions of the national systems of health protection in many countries of the world. According to the data of the International Diabetes Federation 387 million adults suffered from diabetes mellitus in 2014 and the number of patients will grow to 595 million by the end of the year 2035 [5]. In recent years, Ukraine has developed a trend towards growth of endocrine disorders in which the structure of childhood diseases occupies the fourth place. This disease is accompanied by the disturbance of all types of metabolism including trace elements metabolism [8]. This imbalance of chemicals can lead to the disease appearance or can accompany its development or can be a trigger of the formation or progression of complications [4,12]. The importance of the comprehensive study of trace elements homeostasis is determined by high biological activity and physiological significance of many of these trace elements and their complex relationships at physiological, and especially at pathological conditions [9,1,7].

Hexavalent chromium (Cr) has neurotoxic, carcinogenic and allergenic effects [3], but trivalent chromium has positive properties [11]. In particular, it is involved in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism [6]. Chromium deficit leads to the worsening of the glucose tolerance and the increase of the cholesterol concentration at patients [11]. Chromium is excreted from the body by kidneys regardless of the routes of entering. High nephrotoxicity of this trace element is set because of its effect on the urothelium [12].

Cobalt (Co) is the component of the molecule of vitamin B12 (cobalamin). Its deficit is felt in most areas of the intensive cell division, for example, in hematopoietic tissues of bone marrow and nerve structures. In addition, body needs cobalt to include it in its glycylyl-glycylindipeptidaza

enzyme and to stimulate erythropoiesis. Due to the variable valency this trace element takes part in the reactions of peroxide lipid oxidation, and thus it may adversely influence on the process of diabetes [13].

It has been known for more than 100 years that pancreas accumulates nickel (Ni). It is proved that Ni^{2+} ions disrupt the function of Ca^{2+} and K^+ channels in neurons and thus they can influence on the development of diabetic neuropathy. In the experiment on rats nickel in higher concentrations activates glycolysis in the liver, decreases the utilization of glucose by peripheral tissues, resulting in hyperglycemia [2]. On the contrary other authors state that the adequate provision of the organism with nickel supports the level of the blood glucose and cholesterol within the age norm [10].

Thus, chromium, cobalt and nickel are directly involved in the regulation of glucose metabolism, and this fact proves the relevance of this investigation which shows how many of these trace elements there are at patients of this category.

The purpose of this paper is to investigate the content of chromium, cobalt and nickel of serum and erythrocytes of children with type 1 diabetes mellitus, depending on the level of glycemic control.

Material and methods. We observed 68 children with type 1 diabetes mellitus. Compensation state of type 1 diabetes was evaluated according to ISPAD (Consensus for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents 2000). There were 9 children with optimal level of glycemic control (Group I), 25 children with the sub-optimal level (Group II) and 34 children with high risk for life level of glycemic control (group III). The comparison group consisted of 30 healthy children.

All studies were performed at the Center of morphological studies in the laboratory of atomic absorption analysis (Sumy, Ukraine). They were approved by Biomedical ethics commission of Medical Institute of Sumy State University (Protocol №2, May 26, 2015).

Before the investigation parents of all children were informed about its purpose and the amount of laboratory and instrumental studies. Parents obligatory gave informational consent for clinical inspection of their children.

The average age of the patients with type 1 diabetes mellitus was $12,71 \pm 0,29$ years. Depending on the duration of the disease, all patients with type 1 diabetes mellitus were distributed to 4 groups as follows: there were 9 patients (12,7%) with the newly diagnosed type 1 diabetes mellitus, the average duration of their disease was 1 month long. There were 37 children (54,5%) with type 1 diabetes mellitus which lasted from 1 to 4 years. The average duration of their disease was $2,06 \pm 0,14$ years. There were 16 children (23,9%) with type 1 diabetes mellitus which lasted from 5 to 9 years. The average duration of their disease was $6,41 \pm 0,26$ years. There were 6 patients (8,9%) with type 1 diabetes mellitus which lasted more than 10 years, the average duration of their disease was $11,83 \pm 0,52$ years.

Atomic absorption mass –spectrophotometry method was used for the determination of the content of trace elements in serum and urine. The research was conducted with the help of C-115M1 mass-spectrophotometer produced by «Selmi» Ukrainian enterprise. This device was equipped with a set-top box for automatic calculation of the trace elements content. The peripheral venous blood and urine of healthy children and children who suffered from type 1 diabetes mellitus was the material for trace elements investigation. The content of trace elements in serum was calculated in mkmol/l , their content in erythrocytes was calculated in the mkg/mg/ash .

Statistical analysis of the research results was carried out on a personal computer using STATISTICA 7.0 and MS Excel XP application software. Variational

statistical methods designed for biomedical research were used. The arithmetic average (M) and the error of the arithmetic average (m) were determined for all indicators. Confidence index (p) of the absolute values was determined using Student's criteria (t). Two-factors dispersive analysis was used to determine the degree of the influence of the level of glycemic control and the duration of type 1 diabetes mellitus on the investigated parameters.

Results and their discussion. Along with zinc, copper and chromium are important in the regulation of carbohydrate metabolism. It was found that the content of chromium in serum was significantly reduced and it depended on the level of glycemic control of patients with type 1 diabetes (Table 1). The most significant deficit of chromium was diagnosed in patients with high risk for life level of glycemic control. They had 2,5 times lower level of chromium than that of healthy children. It should be noted that 11 children (46%) in this group had chromium concentration beyond the limit of determination that can be regarded as zero level. In patients with suboptimal level of glycemic control the deficit of chromium was maintained. The content of chromium was 2,1 times below its level in the comparison group. The values of chromium have ranged from 4,4 to $8,8 \times 10^{-3}$ mkmol/l . The average concentration of chromium in serum of the patients with the suboptimal level of glycemic control was a bit higher than in patients with high risk for life level of the glycemic control, but it was determined only in 19 patients (63%). There was no chromium in serum of the remaining 11 patients (37%). In the group of children with optimal level of glycemic control the content of chromium in serum was almost the same as in serum of healthy children (Table 1). It should be noted that in these groups chromium was detected in all patients. The medium strength inverse correlation between the level of chromium and HbA1c in patients of groups I and II ($r = -0,4$ and $r = -0,5$ respectively) indicates that the deficit of this trace element in serum influences hyperglycemia. However, in patients with high risk for life level of glycemic control the correlation was inversely weak ($r = -0,16$), which may indicate the low role of chromium

Table 1. The content of chromium, cobalt and nickel in blood serum of children with diabetes mellitus of the 1-st type depending on the level of glycemic control

Trace element (mkmol/l)	Control	Group I	Group II	Group III
Cr $\times 10^{-3}$	$17,0 \pm 1,4$ n=23	$15,0 \pm 1,5$ n=9 p $_2^*$	$8,0 \pm 0,8$ n=19 p *** , p $_1^*$	$7,0 \pm 0,7$ n=13 p $_1^*$, p $_1^*$
Co $\times 10^{-3}$	$2,27 \pm 0,239$ n=20	$2,05 \pm 0,231$ n=10	$1,73 \pm 0,151$ n=19	$1,37 \pm 0,144$ n=19 p **
Ni $\times 10^{-3}$	$1,55 \pm 0,146$ n=20	$2,49 \pm 0,281$ n=10 p **	$1,88 \pm 0,177$ n=19 p **	$1,27 \pm 0,107$ n=19 p ***

notes: p - reliability of indicators relative to comparison group; p $_1$ - the reliability of indicators relative to patients of group I; p $_2$ - the reliability of indicators relative to patients of group III; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

in glucose metabolism. During the two-factors dispersive analysis it was determined that the impact of the level of glycemic control on the concentration of chromium was 30%, in contrast to the duration of the disease, which impact on the chromium concentration was only 10%. These facts may confirm the assumption about the low role of chromium in glucose metabolism. We paid attention to the fact that the impact of the simultaneous interaction of both factors on serum concentration of chromium was 42%.

The concentration of cobalt in serum of patients with type 1 diabetes mellitus was also in 1,4 times less than in the comparison group (Table 1). It should be noted that the concentration of cobalt in serum of patients with optimal level of glycemic control did not differ from it in serum of healthy children, but in case of increasing glycemia its deficit arose. Moreover, the level of cobalt in serum of children of group III was in 1,7 times lower and respectively it was in 1,3 times lower in serum of patients of group II comparatively to the concentration of cobalt in serum of healthy children. Cobalt is an active centre of glycine-peptidase and is indirectly involved in the metabolism and in the carbohydrate synthesis of C-peptide on account of glycine-peptidase [13]. It can be assumed that the lack of cobalt causes the dysfunction of the pancreas, which in turn causes hyperglycemia. The established strong inverse correlation between the levels of cobalt and HbA1c in all groups of the examined children may serve as the confirmation of this hypothesis: $r=-0,8$ for group I, $r=-0,9$ for group II and $r = -0,5$ for group III. According to the results of the two-factors dispersive analysis it was revealed that cobalt concentration in serum depends significantly on the duration of disease. The impact of this factor was 63% and the level of glycemic control had the effect of 33%.

Some researchers suggest the distinct role of nickel in carbohydrate metabolism because it potentiates the effect of insulin [2]. Maybe that's why patients with optimal level of glycemic control had the highest concentration of nickel. This indicator even exceeded normal concen-

tration in 1,6 times (Table 1). Strong inverse correlation with the level of HbA1c ($r=-0,79$) which was found in this group of patients, confirms this assumption. The content of nickel of the remaining patients did not differ from the indicator of healthy children, but there was a strong inverse relationship between HbA1c and nickel in patients with high risk for life glycemic control ($r=-0,6$) and a weak inverse correlation in patients with suboptimal level of glycemic control ($r=-0,34$). We pay attention to the fact that the concentration of nickel depends essentially on the combination of such factors as the level of glycemic control and the duration of type 1 diabetes mellitus. The impact of these two factors was 33%. Separately, each of them influences the provision of nickel in serum insignificantly because the impact of the level of glycemic control is 5% and the impact of the duration of the diabetes is 3% respectively.

Pair correlation between serum levels of elements in each group of the examined children was identified having in mind the existing synergistic-antagonistic relationship between trace elements. In case of optimal level of glycemic control there was the direct correlation of the medium strength in a pair of Ni/Co ($r=+0,59$). Perhaps because of the mutual synergistic effect of the mentioned trace elements there were minor deviations from the comparison group, which can be regarded as the compensatory-adaptive response to hyperglycemia.

Positive correlation of medium strength in the pair of Ni/Co ($r=0,55$) was maintained in patients with suboptimal level of glycemic control. This can be regarded as the sign of decreasing of their interaction in case of increasing of glycemic control level. It should be noted that a strong direct link is formed between Cr/Ni ($r=0,85$). Perhaps this is due to their simultaneous participation in providing glucose homeostasis in this category of patients.

The relationship between Cr/Co ($r=+0,36$) becomes low positive in serum of patients with high risk for life glycemic control.

Table 2. The content of chromium, cobalt and nickel in erythrocytes of children with diabetes mellitus of the 1-st type depending on the level of glycemic control

Trace element (mkg/mg/ash)	Comparison group	Group I	Group II	Group III
Cr	0,02±0,002 n=16	0,02±0,003 n=9	0,05±0,004 n=20 p ^{**} , p1 ^{***}	0,05±0,005 n=14 p ^{**} , p1 ^{***}
Co×10 ⁻²	4,1±0,34 n=16	4,5±0,431 n=10	3,2±0,17 n=24 p [*] , p1 ^{**}	2,7±0,278 n=20 p ^{**} , p1 ^{**}
Ni	0,054±0,005 n=16	0,04±0,001 n=5 p [*]	0,036±0,003 n=16 p ^{**}	0,032±0,002 n=20 p ^{***} , p1 ^{**}

notes: p - reliability of indicators relative to comparison group; p1 - the reliability of indicators relative to patients of group I; p2 - the reliability of indicators relative to patients of group III;

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$

The content of trace elements in erythrocytes was investigated in order to study the state of intracellular provision with them (Table 2).

Erythrocyte chromium concentration tended to rise. In erythrocytes of children with optimal level of glycemic control chromium was detected in 9 patients (90%), and its concentration was almost the same as in the comparison group (Table 2). In erythrocytes of the examined children of group II chromium was presented in 20 children (67%) and exceeded the indicators of healthy children ($p < 0,01$). In erythrocytes of the patients of group III chromium was detected in 14 patients (58%) and its indicators were on the same level as in erythrocytes of the patients with suboptimal level of glycemic control. The level of HbA1c was significant only in patients with high risk for life level of glycemic control because a strong direct correlation was found ($r = +0,97$), which was not typical for the rest of the examined patients. There was a weak positive correlation ($r = +3,8$) established between the indicators of chromium in serum and in erythrocytes of the patients of this group although in case of optimal and suboptimal level of glycemic control it was not detected. According to the results of two-factors dispersive analysis the impact of the level of glycemic control on the indicators of chromium in erythrocytes was 27,3% and the impact of the simultaneous interaction of the duration of diabetes and the level of glycemic control on chromium concentration in erythrocytes was 26,9%. The duration of the disease did not influence on the concentration of chromium in erythrocytes because the impact of this factor was 0,5%. It can be assumed that chromium (VI) which has toxic effects on the body is not accumulated in erythrocytes when the duration of type 1 diabetes mellitus increases.

Cobalt content in erythrocytes of children with optimal level of glycemic control did not differ from the indicators of healthy children and was recorded in all examined patients (Table 2). In patients with suboptimal level of glycemic control cobalt was presented in erythrocytes of 24 children (80%) and was on 22% lower than the indicators of healthy children ($p < 0,05$). In case of high risk for life glycemic control cobalt concentration in erythrocytes was at $2,7 \pm 0,278 \times 10^{-2}$ mkg/mg/ash and it was determined in 20 patients (83%) and it was 34% lower than the indicators of the comparison group ($p < 0,01$). The weak inverse correlation between the level of cobalt in erythrocytes and HbA1c in patients of group II ($r = -0,2$) and group III ($r = 0,3$) was investigated as well as the direct correlation of the medium strength between serum and erythrocytes concentrations of cobalt in these patients ($r = +0,58$ for group II and $r = +0,5$ for group III), suggesting the negative impact of cobalt deficit on glycemic indicators. The attention is attracted to the fact that according to the two-factors dispersive analysis the level of glycemic control influences cobalt content in erythrocytes with the impact of 20,5% and the duration of type 1 diabetes influences cobalt content in erythrocytes

with the impact of 12,2%. But simultaneous interaction of these factors is of special importance and its impact on cobalt content in erythrocytes is 42,9%.

Nickel provision of erythrocytes was reduced even in patients of group I (Table 2). The level of this trace element in this group of patients was 24% lower in comparison with the indicators of healthy children and it was recorded only in half of the patients. The deficit of nickel grew in the examined groups II and III. It was found that the average indicators of nickel of patients with suboptimal level of glycemic control were on 33,34% lower and these indicators of patients with high risk for life level of glycemic control were on 40,75% lower than the same indicators of the comparison group ($p < 0,01$). It should be noted that strong inverse correlation between HbA1c and nickel content ($r = -0,9$ and $r = -0,95$, respectively) was found in patients of groups II and III. Perhaps nickel ions are actively involved in the regulation of carbohydrate metabolism in these groups of the examined patients. In addition, the mobilization of nickel from cellular depot takes place to maintain normal nickel content in serum in case of its deficit. According to the results of two factors dispersive analysis the level of glycemic control and the duration of type 1 diabetes mellitus did not influence significantly on the concentration of this trace element in erythrocytes if they were considered separately. Although the interaction force of the combination of these two factors was equal to 41,4%.

Thus changes found in the composition of nickel and cobalt may be a prerequisite for the beginning of not only anemia but also of chronic hypoxemia, which along with the disturbance of glucose metabolism may accelerate the development of chronic diabetic complications.

Conclusion The deficiency and the imbalance of trace elements occur very early at type 1 diabetes mellitus. The extent of trace elements disbalance in children and teenagers depends on the level of glycemic control. Even in patients with optimal level of glycemic control, there is a decrease of chromium pool in serum and cobalt content in erythrocytes. It can be assumed that erythrocytes concentration of trace elements is more informative for the evaluation of the depth of trace elements deficiency microelementoses. The deficiency of these trace elements makes worse in patients with suboptimal level of glycemic control. Cobalt deficiency is joined to the deficit of chromium in serum of these patients. There is the simultaneous decrease of the levels of cobalt and nickel in erythrocytes. However, an excess of chromium appears in erythrocytes. Children with type 1 diabetes mellitus and high risk for life level of glycemic control have the most expressed changes in the trace elements provision of serum and erythrocytes. Significant polideficit of cobalt, nickel and chromium has been found in serum of the examined patients of this category. Chromium increase was recorded only in erythrocytes.

The level of glycemic control and the duration of type 1 diabetes mellitus are very important in the forecasting of the development of chronic diabetic complications. In particular, the duration of type 1 diabetes mellitus mostly influences on cobalt and nickel levels in serum, while the level of glycemic control influences on serum concentration of chromium. Perhaps the ions of chromium (III) exactly play an important role in the maintaining of glucose homeostasis. The level of glycemic control has a significant impact on erythrocytes provision of cobalt, nickel and chromium. Thus, it can be assumed that the level of glycemic control and the duration of type 1 diabetes mellitus have different leverage on trace elements provision depending on biological environment. This should be considered when assessing of the trace elements balance and its correction for each patient individually.

REFERENCES

1. Angelova M.G., Petkova-Marinova T.V., Pogorielov M.V., Loboda A.N. Trace element status (iron, zinc, copper, chromium, cobalt and nickel) in iron-deficiency anaemia of children under 3 years. Hindawi Publishing Corporation Anemia 2014; Article ID 718089: 1-8.
2. Chen Ya Wen, Ching Yao Yang, Chun Fa Huang et al. Heavy metals, islet function and diabetes development. *Islets*. 2009; 1(3): 169-176.
3. Chen L., Ovesen J.L., Puga A. et al. Distinct contributions of JNK and p38 to chromium cytotoxicity and inhibition of murine embryonic stem cell differentiation. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(7): 1124-30.
4. Hettiarachchi M., Liyanage C. Efficacy of 'Thripasha' supplementation in improving the micronutrient status of preschool children. *Ceylon Med. J.* 2010; 55(3): 85-89.
5. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation. Brussels: Belgium; 2014; 6th edition.
6. Komorowski JR., Tuzcu M., Sahin N. et al. Chromium picolinate modulates serotonergic properties and carbohydrate metabolism in a rat model of diabetes. *Biol Trace Elem Res.* 2012; 149(1): 50-56.
7. Lelic M., Bogdanovic G., Ramic S. et al Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns. *Med. Arh.* 2014; 68(3): 184-187.
8. Lewicki S., Zdanowski R., Krzyżowska M. et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2014; 21 (2): 331-335.
9. Loboda A.N., Pogorielov M.V., Tonchev P. Relationships between haematological parameters, biochemical markers of iron metabolism, and trace elements in paediatric patients under 3 years with iron deficiency anemia. *Health Sciences Research* 2014; 1(4): 58-67.
10. Mu Y., Jia D., He Y. et al. Nanonickel oxide modified non-enzymatic glucose sensors with enhanced sensitivity through an electrochemical process strategy at high potential. *Biosens Bioelectron.* 2011; 26 (6): 2948-2952.

11. Raja NS., Sankaranarayanan K, Dhathathreyan A. et al. Interaction of chromium (III) complexes with model lipid bilayers: implications on cellular uptake. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1808(1): 332-340.
12. Tarasova I. Microelement imbalances in newborns with perinatal pathology; diagnosis and prognosis. Dissertation for the degree of Doctor of Med. Sci., specialty 14.01.10. Pediatrics. Kharkov: 2013; 398.
13. Zhao C., Wang H., Zhang J. Correlation of trace elements, glucose and body compositions in type 2 diabetes. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2008; 37 (5): 601-605.

SUMMARY

THE CONTENT OF MICROELEMENTS IN BLOOD SERUM AND ERYTHROCYTES IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE I DEPENDING ON LEVEL OF GLYCEMIC CONTROL

Gluschenko N., Vasylyshyn Kh., Roschupkin A., Lekishvili S., Gladchenko O.

Sumy State University, Ukraine

The aim of this paper is to investigate the content of chromium, cobalt and nickel in serum and erythrocytes in children with type 1 diabetes mellitus, depending on the level of glycemic control.

The study was conducted on 68 children with type 1 diabetes mellitus. The patients were divided into four groups based on glycemic control. Group I was composed of 9 children with optimal level of glycemic control. Group II - 25 children with suboptimal level of glycemic control. Group III - 34 children with a high risk to life level of glycemic control. Group IV (control group) consisted of 30 healthy children. Compensation state of type 1 diabetes was evaluated according to ISPAD (Consensus for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents 2000). The content of trace elements in biological agents was determined by atomic absorption spectrophotometry method with C-115M1 mass-spectrophotometer, manufactured by «Selmi» enterprise (Ukraine). It is found that there is a decrease in serum concentrations of chromium and erythrocyte content of cobalt in patients with optimal level of glycemic control. The deficiency of chromium is accompanied by the deficiency of cobalt in patients with suboptimal level of glycemic control. The lower levels of cobalt and nickel are recorded simultaneously, but there is the excess of chromium in the erythrocytes of these patients. Patients, who suffer from 1 type diabetes mellitus and high risk for life level of glycemic control have considerable polideficiency of cobalt, nickel and chromium in serum. The increasing level of chromium was recorded only in the erythrocytes. The level of glycemic control and the duration of 1 type diabetes mel-

litus are important in the forecasting of the development of chronic diabetic complications. It is found that the duration of 1 type diabetes mellitus influences the levels of cobalt and nickel in serum mostly, while the level of glycemic control influences the chromium content.

Keywords: Type I diabetes mellitus, children, trace elements, chromium, cobalt and nickel in serum and erythrocytes, level of glycemic control.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТАХ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Глущенко Н.В., Василишин К.И., Рошупкин А.А., Лекишвили С.Э., Гладченко О.Р.

Сумский государственный университет, Украина

Целью исследования явилось определение содержания микроэлементов (хрома, кобальта и никеля) у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, в зависимости от уровня гликемического контроля.

Под наблюдением находилось 68 пациентов, которые были разделены на четыре группы в соответствии с уровнем гликемического контроля. I группу составили 9 детей с оптимальным уровнем гликемического контроля, II группу - 25, с субоптимальным уровнем гликемического контроля, III - 34, с высоким уровнем гликемического контроля, представляющим риск для жизни, IV контрольную группу составили 30 здоровых детей. При оценке компенсации сахарного диабета 1 типа использовались критерии Международного общества по детскому и подростковому диабету ISPAD (Consensus for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents 2000). Для определения содержания микроэлементов использовали метод атомно-абсорбционной масс-спектрофотометрии на спектрофотометре C-115M1, производства НВО «Selmi» (Украина).

Установлено, что с ухудшением уровня гликемического контроля снижается содержание хрома, кобальта и никеля в сыворотке крови и эритроцитах. По результатам двухфакторного дисперсионного анализа установлено, что от длительности сахарного диабета зависят сывороточные показатели кобальта и никеля, в то время как уровень гликемии влияет на содержание хрома.

რეზიუმე

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული ბავშვების სისხლის პლაზმასა და ერითროციტებში მიკროელემენტების შემცველობა გლიკემიის დონის კონტროლზე დამოკიდებულებით

ნ. გლუშენკო, კ. ვასილიშინი, ა. როშუპკინი,
ს. ლეკიშვილი, ო. გლადჩენკო

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატია ეძღვნება მიკროელემენტების (ქრომი, კობალტი და ნიკელი) შემცველობის კვლევას შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ ბავშვებში გლიკემიის დონის მუდმივი მონიტორინგის პირობებში.

მეთვალყურეობის ქვეშ იმყოფებოდა 68 პაციენტი, რომლებიც გლიკემიის დონის კონტროლის მიხედვით გაყოფილნი იყვნენ სამ ჯგუფად. მიკროელემენტების შემცველობის დონე განისაზღვრა ატომ-აბსორბციის მასსპექტომეტრის მეთოდით სპექტომეტრ C-115M1-ით (НВО "SELMI", უკრაინა).

გამოვლინდა, რომ გლიკემიის დონის გაუარესებისას ქვეითდება ქრომის, კობალტისა და ნიკელის დონე სისხლის პლაზმასა და ერითროციტებში. ორფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ შაქრიანი დიაბეტის მიმდინარეობის ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულია კობალტისა და ნიკელის შემცველობის მაჩვენებლები შრატში, ამავდროულად გლიკემიის დონე გავლენას ახდენს ქრომის შემცველობაზე.

ЦЕФТРИАКСОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ХОЛЕЛИТИАЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

Хочава М.А., Лашхи Е.А., Джохтаберидзе Т.Г., Шаламберидзе И.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детских инфекций;
ООО Детская клиническая инфекционная больница, Тбилиси, Грузия*

Цефтриаксон является парентеральным антибиотиком третьего поколения цефалоспоринов, отличается широким антимикробным спектром действия, высокими показателями полураспада в плазме крови. Режим применения с введением препарата однократно в сутки обуславливает его широкое применение в лечении инфекционной патологии. Препарат легко проходит гематоэнцефалический барьер [7,8,17].

В 1986 году Schaad et al. [17] обнаружили камни в желчном пузыре 18-летнего больного на фоне лечения цефтриаксоном. Однако, после снятия цефтриаксона показатели ультрасонографии спустя некоторое время пришли в норму [19]. В 1988 году был описан ещё один случай цефтриаксон-ассоциированного холецистита. На этот раз пациенткой была 16-летняя девушка [11].

Цефтриаксон может вызвать потенциальные осложнения, такие как возникновение билиарного осадка и билиарных камней, однако, эти изменения носят транзиторный характер, что отмечают и другие авторы [8,18]. Лекарственно индуцированный билиарный сладж обычно развивается на фоне применения цефалоспоринов - цефтриаксон, цефтазидим [4,5,12]. Процесс протекает бессимптомно, однако у некоторых больных может развиваться типичный приступ желчной колики. Цефтриаксон индуцирует обратимый сладж желчи у 25-45% пациентов. У 2% больных, получающих цефтриаксон, развивается холелитиаз, нередко требующий хирургического вмешательства [1,10].

Камни желчного пузыря чаще развиваются у многорожавших женщин с избыточной массой тела. Эти камни обычно холестериновые [15].

Болезни печени и гемолиз предрасполагают к риску развития черных пигментных камней, а билиарные инфекции вызывают пигментные смешанные камни.

Камни желчного пузыря в детском возрасте представляют собой относительную редкость. В этом возрасте риск-факторами являются гемолитическая анемия, парентеральное питание, сепсис, резекция кишки или применение таких препаратов, как цефтриаксон, остеонитид или фуросемид.

Имеются множественные исследования, в которых изучен патогенез появления цефтриаксон-индуцированных камней. Оказалось, что литогенный преципитат

представлен моногидратом холестерина и кальция билирубинатом. Когда растворимость кальция и неконъюгированного билирубина достигает определенного уровня, появляется кальция билирубинат в виде осадка [2]. Такое явление может быть обратимым после прекращения введения цефтриаксона. Осложнения нехарактерны, если нет сопутствующих состояний, таких как гемолитическая анемия или иммунодефицит.

Обнаружение камней происходит случайно во время ультрасонографии брюшной полости, когда ребенок жалуется на абдоминальные боли или при других целях исследования [3,14,16]. Оказалось, что у детского контингента в 15-57% случаев уже на второй день лечения цефтриаксоном развивается эта патология. В большинстве случаев это состояние протекает бессимптомно и приблизительно спустя 2 месяца исчезает бесследно. В 2009 году описан случай цефтриаксон-индуцированного острого калькулезного холецистита с последующей холецистэктомией и исследованием конкрементов. Выявлено, что материал на 70,4% состоял из минералов и содержал пигменты и кальциевую соль цефтриаксона [6].

Потенциальный эффект цефтриаксона, каким является образование билиарного осадка, билиарные камни, определяется тем, что приблизительно 40% препарата выделяется желчью, часть выводится с калом. В этом случае появляется нерастворимый осадок солей кальция. Около 60% цефтриаксона выделяется с мочой в неизменённом виде.

Для описания камней в желчном пузыре используют термины – «псевдолитиаз», «обратимый литиаз».

По сей день не все известно об этом процессе, хотя в литературе фигурирует применение цефтриаксона для лечения инфекционного процесса [16]. Предполагается генетическая предрасположенность к образованию камней у таких больных [9].

Цефтриаксон применяют для лечения таких инфекций как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *staphylococci*, *S. pyogenes* (β -гемолитический стрептококк группы А), *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp*, коагулаза-негативный стафилококк. Бактерицидное воздействие цефтриаксона определяется ингибированием синтеза стенки бактерии.

При обнаружении псевдолитиаза введение цефтриаксона следует прекратить [13]. Рекомендовано последующее наблюдение за больным вплоть до полной резолуции процесса.

На базе детской инфекционной клинической больницы г. Тбилиси проводится диагностика и лечение различных инфекционных патологий в детском возрасте. Применение цефтриаксона при серьезной инфекционной патологии в настоящее время стало т.н. рутинной. Ультрасонография брюшной полости входит в стандартное обследование стационарного больного при различных патологиях.

При проведении такого обследования в больнице описаны случаи цефтриаксон-индуцированного псевдолитиаза, хотя нами также описаны случаи желчнокаменной болезни у детей раннего возраста, не связанные с применением антибиотиков.

Ниже приведены несколько случаев цефтриаксон-индуцированного псевдолитиаза из собственной практики.

Материал и методы. Случай 1: 4-летний пациент, М.П. поступил в больницу на пятый день болезни с диагнозом острой бактериальной кишечной инфекции (заключительный диагноз гемоколит, дизентерия). На дому антибиотик не получал. Состояние при поступлении тяжёлое. В стационаре был назначен цефтриаксон. На третий день пребывания в стационаре сделана ультрасонография брюшной полости и в желчном пузыре обнаружена хорошо выраженная акустическая тень, характерная для сгруппировавшихся камней (рис. 1).

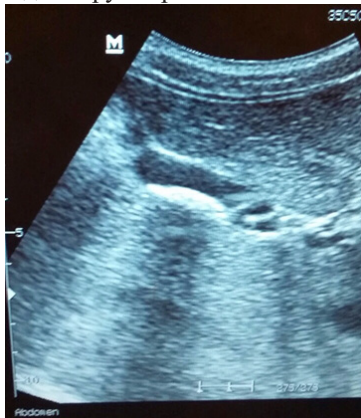


Рис. 1. Конкременты в желчном пузыре на фоне лечения цефтриаксоном у пациента 4 лет

После прекращения антибиотика повторное исследование проведено спустя 2 недели и на ультрасонографии конкрементов не оказалось.

Случай 2: девочка 3 лет, 4 мес. поступила в больницу на четвертый день болезни с диагнозом острой бактериальной кишечной инфекции (заключительный диагноз гемоколит, дизентерия) в тяжёлом состоянии.

При ультрасонографии желчного пузыря обнаружены конкременты с хорошей акустической тенью. При полипозиционном исследовании местоположение камней менялось (рис. 2). После прекращения антибиотика при повторном визите спустя 2 недели камни в желчном пузыре не обнаружены.



Рис. 2. Конкременты в желчном пузыре на 3 день лечения цефтриаксоном

Случай 3: мальчик в возрасте 1 года 5 месяцев поступил в детскую инфекционную клиническую больницу на третий день заболевания в тяжёлом состоянии с диагнозом дизентерии. На дому антибиотики не получал. На второй день пребывания в стационаре при ультрасонографии в желчном пузыре обнаружен в большом количестве гиперэхогенный осадок (сладж) (рис.3).

Контрольное исследование спустя несколько недель показало полное исчезновение сладжа.

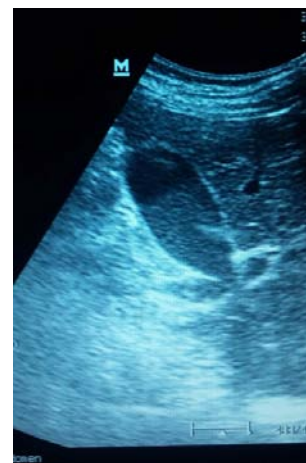


Рис. 3. Осадок в желчном пузыре на фоне 2 дней лечения цефтриаксоном

За последний год нами описано 5 таких пациентов с псевдолитиазом, леченных цефтриаксоном. Трое из них были в возрасте до 2 лет. У всех больных обнаружена острая кишечная инфекция с признаками гемоколита

(дизентерия). У всех больных обнаружен псевдолитиаз, резольюция которого произошла спустя несколько недель после выписки из стационара.

Выводы: У детей раннего детского возраста литиаз желчного пузыря встречается в первые дни лечения цефтриаксоном. Обычно эта патология обнаруживается случайно и в некоторых случаях остается недиагностированной.

Характер литиаза, вызванного цефтриаксоном, обычно временное явление. Для вынесения окончательного суждения необходимо большое количество наблюдаемых больных и наблюдение в динамике до полной резольюции процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еремина Е.Ю., Лекарственные поражения печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2012; 1: 16-23.
2. Ahmed A, Cheung RC, Keeffe EB. Management of Gallstones and Their Complications. Am. Fam. Physician. 2000; 61(6):1673-1680.
3. Alehossein M, Sotoudeh K, Nasoohi S, Salamati P, Khavari HA, Ceftriaxone Induced Biliary Pseudolithiasis in Children: Report of 14 Cases. Iran J Pediatr. 2008; 18(1): 31-37.
4. Alemayehu H, Desai AA, Thomas P, Sharp SW, St Peter SD. Ceftriaxone-induced pseudolithiasis in children treated for perforated appendicitis. Pediatr Surg Int. 2014; 30(3):323-6.
5. Bartkowska-Śniatkowska A, Jończyk-Potoczna K, Zielińska M, Rosada-Kurasińska. Adverse reaction to ceftriaxone in a 28-day-old infant undergoing urgent craniotomy due to epidural hematoma: review of neonatal biliary pseudolithiasis. Dovepress 2015;11: 1035-1041.
6. Becker CD, Fischer RA. Acute Cholecystitis Caused by Ceftriaxone Stones in an Adult. Case Report. Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Medicine 2009; Article ID 132452; 2.
7. Biner B, Oner N, Celtik C, Bostancıoğlu M, Tunçbilek N, Güzel A, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. J Clin Ultrasound. 2006;34:217-222.
8. Choi YY, Jung YH, Choi SM, Lee ChS, Kim D, Hur KY. Gallbladder pseudolithiasis caused by ceftriaxone in young adult. J Korean Surg Soc. 2011; 81(6): 423-426.
9. Fretzayas A, Liapi O, Papadopoulou A, Nicolaidou P, Stamoulakatou A. Is ceftriaxone-induced biliary pseudolithiasis influenced by UDP-Glucuronosyl transferase 1A1 gene polymorphisms? Case Reports in Medicine 2011; Article ID 730250, 3 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2011/730250>
10. Genesse C, Finelli L, Parkin W. et al. Ceftriaxone-associated biliary complications of treatment of suspected disseminated Lyme disease. JAMA 1993; 269: 979-983.
11. Jacobs RF. Ceftriaxone-associated cholecystitis. Pediatr. Infect. Dis. 1988; 7:434-436.
12. Meng D, Cao Y, Fu J, Chen R, Lu L, Tu Y. Sonographic Assessment of Ceftriaxone-Associated Biliary

- Pseudolithiasis in Chinese Children. *J Int Med Res.* 2010;38(6):2004-10. 13. Michielsen PP, Fierens H, Van Maercke YM. Drug-Induced Gallbladder Disease. Drug Experience. Drug Safety. 1992; 7(1): 32-45.
14. Nakajima et al. Ceftriaxone-Associated Cholelithiasis in Adult Patients with Bacterial Meningitis. *J Infect Dis. Ther.* 2014; 2:5.
 15. Nayak A, Slivka A, Ceftriaxone-Induced Gallstones: Case Report and Literature Review. *ACG Case Rep. J* 2014;1(3):170-172.
 16. Santos LN, Barbosa O, Benavides L. Mexico city, DF/MX, 2Mexico/MX Ceftriaxone induced gallbladder lithiasis in children. ECR 2014; Poster No.: C-132911.
 17. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; 2: 1411-1413.
 18. Soysal A. Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors. *Turk. J Pediatr.* 2007; 49(4): 404-7.
 19. Teelmann K, Scharer K, Udaka K. Experimentelle Toxikologie von Ceftriaxon (Ro 13-9904, RocephinR). In: R. Grieshaber (ed.), Ceftriaxon (RocephinR), ein neues parenterales Cephalosporin. Proceedings of Hahnenklee-Symposium, September 1981. Editiones Roche, Basel: 1982; 91-111.
 20. Ujjal Poddar. Gallstone Disease in Children. *Indian Pediatrics* 2010; 47: 945-953.

SUMMARY

CEFTRIAZONE-INDUCED GALLBLADDER LITHIASIS IN CASE OF INTENSTINAL BACTERIAL INFECTIONS (CASE REPORTS)

Khotchava M., Lashkhi E., Jokhtaberidze T., Shalamberidze I.

Tbilisi State Medical University; Ltd, Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Tbilisi, Georgia

Ceftriaxone is a third generation cephalosporin antibiotic and is one of the most often applicable parenteral drug, which has wide antimicrobial activity range.

According to the literature gall bladder lithiasis is a complication which is described in the first days of the treatment with this antibiotic. The cases are seen mostly as underdiagnosed conditions when ultrasound examination is performed due to the abdominal colics.

The aim of the study was to observe Cholelithiasis in ceftriaxone-treated patients.

Last year few cases of Cholelithiasis were observed in Children's Infectious Diseases Hospital. All of them were related to the dysentery treatment with ceftriaxone. All of the cases of Cholelithiasis were diagnosed at the beginning

of the antibiotic therapy (in first 2-3 days of hospitalization). Gall bladder concernments/sludge were found accidentally.

Cholelithiasis in these cases was transitory and in 2 weeks ultrasound investigation revealed no calculi/sludge in the gall bladder. Further findings are supposed to be analyzed on a bigger number of the patients. It is necessary to follow up with gall bladder concernments till their absolute resolution.

Keywords: ceftriaxone-induced gallstones, lithiasis, children, ultrasound.

РЕЗЮМЕ

ЦЕФТРИАКСОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ХОЛЕЛИТИАЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

Хочава М.А., Лашхи Е.А., Джохтаберидзе Т.Г., Шаламберидзе И.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детских инфекций; ООО Детская клиническая инфекционная больница, Тбилиси, Грузия

Цефтриаксон является одним из наиболее применяемых парентеральных цефалоспоринов третьего поколения с широким антимикробным спектром действия. Этот антибиотик часто применяется у детей раннего возраста для лечения различных инфекционных патологий.

Цефтриаксон может вызывать некоторые потенциальные осложнения, в том числе образование билиарного осадка в жёлчном пузыре, а также преципитаты в мочевыводящих путях. У детей раннего детского возраста литиаз жёлчного пузыря встречается в первые дни лечения цефтриаксоном. Обычно эта патология обнаруживается случайно, когда в стационар обращаются по поводу болей в животе или по какой-либо другой причине. В некоторых случаях холелитиаз остается недиагностированным.

На базе Тбилисской детской клинической инфекционной больницы лечение проходят пациенты с разной инфекционной патологией и применение цефтриаксона явление частое при инфекционных заболеваниях. Ультрасонография брюшной полости входит в стандартное исследование при многих патологиях. На протяжении последнего года авторами описано несколько случаев цефтриаксон-индуцированного литиаза. Характер литиаза, вызванного цефтриаксоном, обычно временное явление. В представленном наблюдении литиаз носил транзиторный характер и явления исчезали при повторном исследовании спустя 2 недели.

Для вынесения окончательного суждения необходимо большее количество наблюдаемых больных и наблюдение в динамике до полной резолюции процесса.

რეზიუმე

ცეფტრიასონ-ინდუცირებული ქოლელითიაზი ნაწლავთა ბაქტერიული ინფექციის მკურნალობისას (შემთხვევების აღწერა)

მ. ხოჭავა, ე. ლაში, თ. ჯოხთაბერიძე, ი. შალამბერიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა სნეულებთა დეპარტამენტი; შპს თბილისის ბავშვთა ინფექციური კლინიკური საავადმყოფო, საქართველო

ცეფტრიასონი ცეფალოსპორინების მესამე თაობის, ერთ-ერთი ყველაზე ხშირად გამოყენებადი, პარენტერული ანტიბიოტიკია, რომელსაც აქვს ფართო ანტიმიკრობული სპექტრი. ადრეული ასაკის ბავშვებში ნაღვლის ბუშტის ლითიაზი გვხვდება ცეფტრიასონით მკურნალობის დაწყებიდან პირველსავე დღეებში.

ნაღვლის ბუშტის ლითიაზი წარმოადგენს შემთხვევით აღმოჩენას და ხშირად ის შეიძლება დარჩეს არადიაგნოსტირებული. ცეფტრიასონს შეუძლია გამოიწვიოს პოტენციური გართულებები, როგორცაა ბილიარული ნაღველი და ბილიარული კენჭები, ასევე პრეციპიტატი საშარდე გზებში. კენჭების აღმოჩენა, როგორც წესი, ხდება შემთხვევით ულტრასონოგრაფიის დროს, როდესაც ბავშვი მიყვანილია გამოკვლევაზე მუცლის ტკივილის ან სხვა რაიმე მიზეზით. ცეფტრიასონით მკურნალობის ფონზე გაჩენილ ლითიაზს აქვს გარდამავალი ხასიათი, თუმცა, საჭიროა პაციენტების დიდი რიცხვის დაკვირვება, რომ გამოვიტანოთ უფრო სრულყოფილი დასკვნა. საჭიროა დინამიკაში ნაღვლის ბუშტის ულტრაბგერითი საკონტროლო გამოკვლევა ლითიაზის, “სლაჯის” სრულ გაქრობამდე.

თბილისის ბავშვთა ინფექციური კლინიკური საავადმყოფოს ბაზაზე მკურნალობენ სხვადასხვა ინფექციური პათოლოგიის მქონე პაციენტები. ცეფტრიასონის გამოყენება ინფექციური სერიოზული პათოლოგიის დროს იქცა ე.წ. რუტინად. სტაციონარული ავადმყოფების სტანდარტულ გამოკვლევებში შედის ულტრაბგერითი გამოკვლევა. ბოლო წლის მანძილზე ამ დიაგნოსტიკური პროცედურის დროს გამოვლინდა ცეფტრიასონით მკურნალობის ფონზე ლითიაზის რამდენიმე შემთხვევა, რომელიც აღწერილია სტატიაში. ყველა შემთხვევაში პროცესი ტრანზიტორული ხასიათის იყო და ალაგდა 2 კვირის შემდგომ.

ОБМЕННЫЙ ПРОЦЕСС ОРГАНИЗМА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

¹Ильдербаева Г.О., ¹Жетписбаев Б.А., ²Ильдербаев О.З., ²Талдыкбаев Ж.С., ²Бекеева С.А.

¹Государственный медицинский университет города Семей;

²Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Реакция свободнорадикального окисления (СРО) инициируется активными формами кислорода, приводящими к химической модификации и разрушению биомолекул. Ввиду наличия в организме сложных ферментных комплексов со специфическими электрон-транспортными простетическими и коферментными группировками, процесс восстановления кислорода протекает по многоступенчатому механизму, что сводит к минимуму возможность образования высокорационных промежуточных соединений кислорода. В условиях свободнорадикальной патологии происходит нарушение функционирования ферментов антиоксидантной системы [1].

Ряд патологических состояний, в том числе вызванных облучением, связан с выраженной инициацией процессов свободнорадикального окисления [23]. В настоящее время изучены механизмы срочной системы неспецифической адаптации на клеточном и субклеточном уровнях после радиационного поражения. При этом нарушение регуляции метаболических процессов в клетках, по всей вероятности, является не только следствием, но и важнейшим звеном патогенетических механизмов лучевого поражения [19]. Воздействие ионизирующего излучения характеризуется значительной активацией процессов СРО. Установлено, что ионизирующая радиация приводит к увеличению концентрации свободных радикалов в различных органах и тканях [11,13,18].

В условиях радиационного воздействия в результате практического использования атомной энергетики, промышленных и медицинских источников излучения необходимость изучения радиационных эффектов на процессы метаболизма не вызывает сомнений. Подобный риск значительно увеличивается в результате испытаний ядерного оружия и радиационных аварий, о чем свидетельствуют аварии на Чолк-Ривер (1952), производственном объединении «Маяк» (1957), Виндскейле (1957), АЭС «Святой Лаврентий» (1969), Тримайл-Айленде (1979), в Чернобыле (1986) и на Фукусиме-1 (2011) [24]. Основой деструктивного действия ионизирующего излучения являются цепные свободнорадикальные реакции, сопровождающиеся активацией перекисного окисления липидов. Значимую роль в оптимизации условий авторегулирования окислительно-восстановительных реакций играет антиоксидантная система организма, состоянием этой системы во многом определяется его радиустойчивость [6,21].

Отдаленными эффектами облучения чаще всего являются возникновение лейкозов и злокачественных опухолей. Известно также, что действие радиации на здоровье может зависеть от продолжительности воздействия: одна и та же доза радиации, получаемая за короткий промежуток времени, вызывает меньше поражений, чем доза, полученная на протяжении длительного периода [3].

Исследования отдаленных последствий воздействия ионизирующих излучений на здоровье населения в Казахстане являются актуальными, так как некоторые области подвергались выпадению локальных радиоактивных осадков вследствие проведения ядерных испытаний на Семипалатинском ядерном полигоне, а проживающее на этих территориях население подвергалось воздействию внутреннего и внешнего облучений. Лица, получившие определенную дозу радиации, находясь на этих территориях, сталкиваются с множеством повседневных трудностей, вызывающих эмоциональный стресс.

Несмотря на большое число экспериментальных и клинических исследований, изменения состояния свободнорадикального окисления по сей день не изучены, что ставит перед необходимостью исследования биохимических аспектов адаптационного процесса, в частности, биохимии иммунокомпетентных органов. В физиологических условиях перекисное окисление липидов (ПОЛ) ограничивается антиоксидантной защитой, срыв которой может происходить при воздействии вредных факторов [12,17,20,22]. С учетом значимости данной системы, необходимо определить ее роль в формировании патологического процесса у животных в отдаленном периоде при комбинированном воздействии.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось изучение роли свободнорадикального окисления в тканях надпочечников и иммунокомпетентных органах и клетках в отдаленном периоде при комбинированном воздействии сублетальной дозы гамма-излучения (6 Гр) и эмоционального стресса.

Материал и методы. Для решения поставленной цели проведены эксперименты на 40 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 240 ± 20 г, которые были разделены на 4 группы: I группа - интактные, II группа – перенесшие эмоциональный стресс, III группа – подвергшиеся гамма-облучению и IV группа – ис-

пытавшие сочетанное воздействие (эмоциональный стресс и гамма-облучение).

Во II и IV группах у животных моделировали эмоциональный стресс путем подвешивания за хвост; из эксперимента выводили спустя одни сутки после воздействия путем неполной декапитации, предварительно усыпив эфирным наркозом.

Животных III и IV группы облучали за 90 суток до исследования на радиотерапевтической установке TERAGAM Co⁶⁰ («ISOTREND spol. s.r.o.», Чехия) однократно по 6 Гр. Эксперименты на животных проводили в соответствии с требованиями Женевской конвенции (1990 г.) и Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и этическими нормами локального этического комитета Государственного медицинского университета г. Семей (выписка из протокола №2 от 13.11.2013 г.). До облучения проводилась топометрическо-дозиметрическая подготовка экспериментальных животных к облучению: объект помещался на изоцентрическом терапевтическом столе рентгенсимулятора «Terasix» (Чехия), который своей конструкцией и параметрами соответствует терапевтическому столу гамма-облучателя. Срез рисунка облучаемых животных после отображения на экранах дисплеев непосредственно вводился в планирующую систему через сетевое подключение компьютера посредством дигитайзера. Расчет изодоз проводился с помощью планирующей системы «PlanW-2000» с получением топометрическо-дозиметрической карты с техническими параметрами и планируемыми дозами облучения. Животных подвергли общему гамма-облучению в дозе 6 Гр однократно: SSD - 97,2 см, SAD - 100,0 см, поле 40x40 см, t= 352 сек. (SSD – расстояние от источника ионизирующего излучения в аппарате до условного центра облучаемого патологического очага; SAD – расстояние от источника ионизирующего излучения в аппарате до ближайшей к нему поверхности облучаемого объекта). Во время облучения животные находились в специально сконструированной клетке из органического стекла с изолированными ячейками для каждого животного. У всех животных определяли продукты перекисного окисления липидов в различных органах и клетках. Для исследования выделяли лимфоциты из периферической крови и готовили гомогенаты из печени, селезенки, тимуса, лимфатических узлов тонкого кишечника и надпочечников. В них определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) [4] и малонового диальдегида (МДА) [7], активности фермента глутатионредуктазы (ГлР) и глутатионпероксидазы (ГлП) [2], каталазы (КТ) [8]. Полученные результаты подвергали статистической обработке, различия оценивали по t критерию Стьюдента [5].

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что после эмоционального стресса концентрация ДК уменьшается в лимфоцитах периферической крови с $0,24 \pm 0,02$ до $0,19 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), тогда как в других исследуемых объектах отмечено достоверное увеличение этого показателя: в тимусе - с $0,47 \pm 0,04$ до $0,68 \pm 0,06$ ($p < 0,05$), в печени - с $0,67 \pm 0,06$ до $3,34 \pm 0,27$ ($p < 0,001$), в селезенке с $1,27 \pm 0,15$ до $3,65 \pm 0,33$ ($p < 0,001$), в надпочечнике - с $1,17 \pm 0,12$ до $1,49 \pm 0,10$ ($p < 0,05$) (таблица 1). У животных после радиационного облучения концентрация ДК в лимфоцитах периферической крови значительно, почти в 1,33 раза, а в лимфатических узлах тонкого кишечника в 1,39 раза превышала контрольные значения (I группа, $p < 0,05$). В других исследуемых органах у животных III группы: в печени, селезенке, тимусе и надпочечнике выявлено недостоверное изменение, однако отмечена тенденция к увеличению концентрации продукта ДК ($p > 0,05$). По результатам исследования можно констатировать, что активация ПОЛ более выражена после эмоционального стресса, в сравнении с отдаленным периодом после действия гамма-радиации.

У животных после комбинированного воздействия концентрация ДК в лимфоцитах периферической крови значительно, почти 1,79 раза превышала контрольные значения ($p < 0,01$). У животных IV группы, подвергавшихся комбинированному воздействию, в надпочечниках уровень ДК повысился с $1,17 \pm 0,12$ до $1,69 \pm 0,14$ ($p < 0,05$), а в лимфоцитах крови увеличился с $0,24 \pm 0,02$ до $0,43 \pm 0,05$, т.е. 1,79 раза по сравнению с показателем I группы ($p < 0,05$). Исследование первичных продуктов ПОЛ в печени и лимфоузлах выявило увеличение содержания диеновых конъюгатов в печени с $0,67 \pm 0,06$ до $3,68 \pm 0,31$ ($p < 0,001$), примерно на 81,79%, в лимфоузлах - с $0,33 \pm 0,03$ до $0,59 \pm 0,05$ ($p < 0,01$), примерно, на 78,79% ($p < 0,01$).

Концентрация ДК в селезенке у животных IV группы увеличена в 1,76 раза ($p < 0,05$), в тимусе повышена почти 1,21 раза ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при воздействии эмоционально-радиационных факторов активируется свободнорадикальное окисление, что, возможно, связано со снижением активности антиоксидательных ферментов в большинстве изучаемых органов в отдаленном периоде после действия гамма-радиации. Как известно, в основе активации ПОЛ лежит чрезмерная генерация активных форм кислорода, превышающая физиологические возможности антиоксидантных систем, поступающая после истощения ферментных систем, а также сочетание этих механизмов в случае действия лучевого фактора, определяемое, с одной стороны, массивной гибелью радиочувствительных клеток организма и потерей антиоксидантов, а с другой – активной генерацией инициаторов ПОЛ [14,15].

Таблица 1. Содержание ДК и МДА в органах и лимфоцитах крови при сочетанном воздействии гамма-излучения (6 Гр) и эмоционального стресса в отдаленном периоде

	Объект исследования	Контрольная группа	Эмоциональный стресс ч/з 1 сутки	Гамма-радиация	Эмоциональный стресс + гамма-радиация
ДК	печень	0,67±0,06	3,34±0,27 ***	0,73±0,06	3,68±0,31 ***
	селезенка	1,27±0,15	3,65±0,33 ***	1,33±0,11	2,24±0,20 *
	тимус	0,47±0,04	0,68±0,06 *	0,49±0,03	0,57±0,03 *
	надпочечники	1,17±0,12	1,49±0,10 *	1,23±0,11	1,69±0,14 *
	лимфатические узлы тонкого кишечника	0,33±0,03	0,41±0,03	0,46±0,03*	0,59±0,05**
	лимфоциты периферической крови	0,24±0,02	0,19±0,01 *	0,32±0,02 *	0,43±0,05 *
МДА	печень	0,15±0,01	0,35±0,03 ***	0,14±0,02	0,19±0,02
	селезенка	0,31±0,03	0,28±0,02	0,41±0,03 *	0,78±0,08***
	тимус	0,17±0,01	0,22±0,02 *	0,22±0,01 *	0,49±0,05***
	надпочечники	0,21±0,02	0,26±0,01	0,38±0,02 **	0,61±0,05***
	лимфатические узлы тонкого кишечника	0,05±0,005	0,09±0,008 **	0,09±0,007**	0,14±0,01 ***
	лимфоциты периферической крови	0,07±0,006	0,06±0,005	0,12±0,01 **	0,21±0,02***

примечание: различия с контрольной группой достоверны: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

На следующем этапе изучалось влияние эмоционального стресса на образование конечного продукта перекисного окисления липидов - МДА в органах и лимфоцитах. Содержание МДА в лимфоузлах было в 1,80 раза ($p < 0,01$), в тимусе - в 1,29 раза ($p < 0,05$) и в печени - в 2,33 раза выше ($p < 0,05$), чем у контрольных животных. В этих условиях уровень МДА в селезенке, надпочечниках и лимфоцитах периферической крови не изменялся.

Проведенными исследованиями установлено, что патологическое состояние, вызванное гамма-излучением, сопровождается увеличением МДА в лимфоцитах периферической крови и тимусе крыс: 1,71 и 1,29 раза ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с контрольными животными. Однако, в печени отмечено недостоверное снижение уровня МДА под действием гамма-излучения ($p > 0,05$). Эффект экспериментального облучения крыс в отдаленном периоде сопровождался накоплением МДА в селезенке, надпочечниках, лимфатических узлах тонкого кишечника: в 1,32 раза ($p < 0,05$), в 1,81 раза ($p < 0,01$) и в 1,80 раз больше ($p < 0,05$), соответственно, в сравнении с контрольной группой.

Комбинированное воздействие изучаемых факторов на образование МДА, основного конечного продукта ПОЛ в органах и лимфоцитах, продемонстрировало следующую картину: на каждом изучаемом объекте отмечено достоверное увеличение уровня МДА: в

лимфоцитах – на 200,0% ($p < 0,001$), в селезенке – на 151,61% ($p < 0,001$), в лимфоузлах – на 180,0% ($p < 0,001$), в надпочечниках – на 190,47% ($p < 0,05$), в тимусе – на 188,23% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. В печени отмечено недостоверное увеличение уровня МДА под действием двух факторов ($p > 0,05$). Сравнительный анализ содержания МДА в различных тканях животных, подвергнутых сочетанному действию этих агентов, показал, что повышение содержания продуктов липопероксидации в отдаленном периоде характерно как для тканей с высокой (селезенка, печень), так и для тканей с наименее выраженной пролиферативной и метаболической активностью (надпочечники).

В следующей серии эксперимента изучали влияние раздельного и сочетанного воздействия эмоционального стресса и ионизирующей радиации в отдаленном периоде на антиоксидантную систему организма (АОС) в органах и лимфоцитах крови (таблица 2). Эмоциональный стресс приводит к изменению активности АОС. В результате воздействия эмоционального стресса выявлено повышение активности каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в лимфоцитах крови и в гомогенатах лимфатических узлов: каталазы - в лимфоцитах в 1,33 раза ($p < 0,05$), в лимфоузлах - в 1,49 раза ($p < 0,05$); глутатионпероксидазы – в лимфоцитах – 1,28 раза, в лимфоузлах – 1,29 раза ($p < 0,05$); глутатионредуктазы - в лимфоцитах - 1,39 раза ($p < 0,05$), в лимфоузлах - 1,59 раза ($p < 0,05$).

Таблица 2. Активность ГлР, ГлП и КТ в органах и лимфоцитах крови при сочетанном воздействии гамма-излучения (6 Гр) и эмоционального стресса в отдаленном периоде

	Объект исследования	Контроль	Эмоциональный стресс ч/з 1 сутки	Гамма-радиация	Эмоциональный стресс + гамма-радиация
ГлР	печень	25,44±2,42	28,98±2,45	16,18±1,54*	22,66±2,12
	селезенка	37,33±3,81	44,35±4,68	21,66±2,21*	26,22±2,53 *
	тимус	31,44±3,04	34,87±3,51	23,55±2,42*	23,65±2,42 *
	надпочечники	24,33±2,52	26,58±2,01	21,17±2,02	26,55±2,53
	лимфатические узлы тонкого кишечника	27,29±2,45	43,42±4,21*	19,57±2,37*	21,21±2,03
	лимфоциты периферической крови	8,11±0,78	11,28±0,97*	4,37±0,31**	11,54±0,98 *
ГлП	печень	177,33±15,55	273,14±22,35*	156,78±16,13	126,63±10,53 *
	селезенка	267,55±24,66	255,58±23,67	174,53±13,17*	149,38±13,28 **
	тимус	128,88±13,02	148,45±12,04	110,10±9,98	89,66±9,88 *
	надпочечники	178,65±15,63	363,58±27,32***	151,01±13,27	183,87±16,56
	лимфатические узлы тонкого кишечника	234,48±20,51	302,54±25,53*	202,33±17,64	183,18±14,11 *
	Лимфоциты периферической крови	443,02±40,12	567,22±41,14*	334,12±28,11*	216,66±24,67**
КТ	печень	76,55±5,57	81,25±7,67	51,65±4,66*	42,66±4,05 **
	селезенка	61,36±5,56	73,54±8,22	27,66±2,32***	37,69±3,22 *
	тимус	55,66±4,87	64,77±5,48	27,27±2,12 ***	31,38±2,98 **
	надпочечники	63,56±7,11	70,36±5,44	53,09±4,32	48,22±3,88
	лимфатические узлы тонкого кишечника	52,44±4,99	78,28±7,07*	33,78±3,17*	34,27±3,13*
	лимфоциты периферической крови	91,33±10,05	121,43±11,05*	81,38±6,25	67,39±3,36 *

примечание: различия с контрольной группой достоверны: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Увеличение активности этих ферментов указывает на повышение концентрации активных форм кислорода и их перекисных соединений при эмоциональном стрессе, что указывает на повреждение целостности клеток ткани. Данные, полученные в результате исследования, показали, что при эмоциональном стрессе активность вышеперечисленных ферментов в печени, селезенке, тимусе и надпочечниках достоверно не изменялась, однако проявляла тенденцию к увеличению ($p > 0,05$).

На следующем этапе изучалось влияние гамма-излучения в отдаленном периоде на активности ферментов каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в гомогенатах органов и клеток. Одним из ферментов антиоксидантной защиты организма (АОЗ) является каталаза, участвующая в разрушении активных форм кислорода, тем самым, повышая адаптационную реакцию организма. В отдаленном периоде после облучения сохраняется подавление активности каталазы в печени, селезенке, тимусе, лимфоузлах: в 1,48 раза ($p < 0,05$), 2,22 раза ($p < 0,05$), 2,04 раза ($p < 0,05$), 1,55 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Немаловажным ферментом АОЗ организма является глутатионпероксидаза, защищающая организм от окислительного повреждения. ГлП катализирует восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды. Так, во всех исследуемых объектах отмечено угнетение активности фермента ГлП, достоверное снижение выявлено в лимфоцитах 1,32 раза ($p < 0,05$) и селезенке 1,53 раза ($p < 0,05$).

У животных, получивших гамма-излучение в отдаленном периоде, снижалась активность глутатионредуктазы: в печени - в 1,57 раза ($p < 0,05$), в селезенке - 1,72 раза ($p < 0,05$), в тимусе - 1,34 раза ($p < 0,05$), в лимфоузлах - 1,39 раза ($p < 0,05$), в лимфоцитах - в 1,86 раза ($p < 0,01$). Эти данные подтверждаются результатами, полученными при исследовании продуктов ПОЛ - концентрация продуктов ПОЛ достоверно увеличилась.

В следующей серии исследования изучали влияние сочетанного воздействия эмоционального стресса и ионизирующей радиации на АОЗ в органах и лим-

фоцитах крови и органах. У животных IV группы выявлено угнетение активности ферментов каталазы и глутатионредуктазы почти во всех исследуемых объектах. У животных, получивших сочетанное воздействие гамма-излучения и эмоционального стресса, снижалась активность каталазы и глутатионпероксидазы, т.е. сочетанное воздействие изучаемых факторов на активность ферментов АОЗ в органах и лимфоцитах выявило снижение активности каталазы и глутатионпероксидазы.

Таким образом, установлено, что в исследуемых гомогенатах органов и клетках при сочетанном эмоционально-радиационном стрессовом воздействии резко снижена активность каталазы и глутатионпероксидазы. Адаптационные процессы организма, как известно, в значительной степени зависят и от функции системы АОЗ. Экспериментальный эмоционально-радиационный патологический процесс сопровождается выраженными нарушениями функциональной активности важнейших адаптационно-приспособительных систем организма и накоплением в тканях токсичных соединений, влияющих на их функцию. Антиоксидантная система клетки, ткани и организма в целом обеспечивает связывание и модификацию свободных радикалов, предупреждение образования и разрушения биомолекул [9,10,16].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о серьезных изменениях в липопероксидации и антиоксидантной системе при эмоционально-радиационном стрессе. Нарушения функциональных взаимосвязей каталитической редокс-системы глутатиона, сопровождающиеся угнетающей направленностью изменений активности глутатион-зависимых ферментов и длительное напряжение звеньев антиоксидантной системы, по всей вероятности, способствуют снижению антиоксидантного статуса организма, что ставит перед необходимостью разработки перспективных методов адаптационной коррекции.

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Эмоциональный стресс активизирует перекисное окисление липидов и снижение антиоксидантной защиты в иммунокомпетентных органах и клетках.
2. В отдаленном периоде после действия гамма-излучения сохраняется угнетающий эффект радиационного фактора на антиоксиданную защиту.
3. Ионизирующая радиация в сочетании с эмоциональным стрессом в отдаленном периоде оказывает более выраженное воздействие формированием синдрома липидной гиперпероксидации.
4. В развивающейся свободнорадикальной патологии при сочетанном воздействии двух факторов, доминирующим агентом явилась ионизирующая радиация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безручко Н.В., Рубцов Г.К., Ганяева Н.Б., Козлова Г.А., Садовникова Д.Г. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза. Вестник ТГПУ. 2012;7:94-99.
2. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. Лабораторное дело. 1990;8:19-22.
3. Воробьева Н.Ю., Грехова А.К., Трубицина К.Ю., Пчелка А.В., Рождественский Л.М., Осипов А.Н. Интерлейкин-1бета способен снижать проявления отдаленных последствий пролонгированного воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015;10:474-477.
4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983;3:33-36.
5. Гланс С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика 1998;459.
6. Гуськова А.Е. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Основные итоги и нерешенные проблемы. Атомная энергия. 2012;113(2):109-116.
7. Конюхова С.Г., Маркин С.Г., Конюхова А.А., Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах. Лабораторное дело. 1989;9:40-46.
8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.О., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-19.
9. Митциев А.К. Изменение активности перекисного окисления липидов как механизм развития патологии почек при действии тяжелых металлов. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015;2:65-69.
10. Полоников А.В., Иванов В.П., Богомазов А.Д., Солодилова М.А. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной системы. Биомедицинские химия. 2015;4:427-439.
11. Рогалева А.В., Уразова О.И., Кравец Е.Б., Новицкий В.В., Сухаленцева Н.А., Иванова О.И., Энгель Е.Э. Активность свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы в лимфоцитах периферической крови у больных аутоиммунным тиреоидитом. Вестник Российской академии медицинских наук. 2010;3:11-15.
12. Румянцева Г.М., Муравьев А.И., Левина Т.М. Воздействие радиационных и нерадиационных факторов на психическое здоровье населения, пострадавшего от радиационной аварии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011;4:25-31.
13. Рымашевская И.Н. Радиация и ее влияние на человека. Материалы научной сессии ученых Альметьевского государственного нефтяного института. 2015;1(1):184-186.

14. Шишкина Л.Н., Загорская Н.Г., Шевченко О.Г. Роль антиоксидантного статуса ткани в ответе организма мышцы на хроническое облучение в раннем онтогенезе. Радиационная биология. Радиоэкология. 2015;1:91-96.
15. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 2012;327(1-2):48-60.
16. Giuseppina Barrera. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy. International Scholarly Research Network, ISRN Oncology. 2012; V.2012:21. <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/137289/abs/>.
17. Hybertson B. M., Gao B. Bose S. K. and McCord J. M. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular Aspects of Medicine.* 2011;32:234-246.
18. Ilderbayev O., Dalenov E. The influence of phyto-medicine on metabolic processes of white rats undergone to ionized radiation. *The FASEB Journal.* 2012;26:859.
19. Kalpana K.B., Devipriya N., Srinivasan M., Vishwanathan P., Thayalan K., Menon V.P. Evaluating the radioprotective effect of hesperidin in the liver of Swiss albino mice. *Eur J Pharmacol.* 2011;658:206-212.
20. Lipinski B. Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2011;2011:1-9.
21. Lu J. M., Lin P. H., Yao Q., and Chen C. "Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems". *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2010;14(4):840-860.
22. Neeti Sharma. Free Radicals, Antioxidants and Disease. *Biol Med.* 2014;6:214.
23. Sinha M., Das D.K., Bhattacharjee S., Majumbar S., Dey S., Leaf extract of *Moringa oleifera* prevents ionizing radiation-induced oxidative stress in mice. *J Med Food.* 2011;14(10):1167-72.
24. Tapbergenov S., Zhetpisbaev B., Ilderbayev O., Zhetpisbaeva H., Olzhayeva R., Prozor I., Usenova O., Ilderbayeva G. Free Radical Oxidation in Rats in the Delayed Period after Combined Exposure to Dust and Radiation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;154(6):747-749.

SUMMARY

METABOLIC PROCESSES OF ORGANISM IN REMOTE PERIOD AFTER THE COMBINED EFFECTS OF RADIATION AND EMOTIONAL STRESS

¹Ilderbayeva G., ¹Zhetpisbaev B., ²Ilderbayev O.,
²Taldykbayev Zh., ²Bekeeva S.

¹The State Medical University, Semey; ²L.N. Gumilov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

Aim of the research was to study the role of free radical oxidation in the tissues of adrenal and immune organs

and cells in remote period after combined effects of sublethal dose of gamma radiation (6 Gy) and emotional stress.

Forty male Wistar rats were divided into four groups: I – control; II – exposed to emotional stress; III – exposed to radiation; IV – under the combined effects of emotional stress and radiation. Emotional stress in groups II and IV was simulated by tail suspension. In groups III and IV rats were irradiated once 90 days before the investigation at 6 Gy via TERAGAM Co⁶⁰ («ISOTREND spol. s.r.o.», Czech Republic). The results of study showed that after the long term exposure gamma radiation has inhibitory effect of the radiation factor in the antioxidant protection. Ionizing radiation combined with emotional stress in remote period has a more pronounced effect on the formation of lipid hyperperoxidation syndrome than separately. Influence of the combined effects of emotional stress and ionizing radiation resulted in increased levels of DC and MDA, inhibition of enzyme activity of catalase and glutathione reductase in almost all the study objects, resulting in the development of dual-oxidative stress.

Keywords: radiation, emotional stress, lipid peroxidation, the combined impact.

РЕЗЮМЕ

ОБМЕННЫЙ ПРОЦЕСС ОРГАНИЗМА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

¹Ильдербаева Г.О., ¹Жетписбаев Б.А.,
²Ильдербаев О.З., ²Талдыкбаев Ж.С., ²Бекеева С.А.

¹Государственный медицинский университет города Семей; ²Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Цель исследования - изучение роли свободнорадикального окисления в тканях надпочечников и иммунокомпетентных органах и клетках в отдаленном периоде при комбинированном воздействии сублетальной дозы гамма-излучения (6 Гр) и эмоционального стресса.

Исследование проведено на 40 крысах-самцах линии Wistar, разделенных на 4 группы: I группа - интактные, II группа – перенесшие эмоциональный стресс, III группа – подвергшиеся гамма-облучению и IV группа – испытавшие сочетанное воздействие (эмоциональный стресс и гамма-облучение). Во II и IV группах у животных моделировали эмоциональный стресс путем подвешивания за хвост. Животных III и IV группы облучали за 90 суток до исследования на радиотерапевтической установке TERAGAM Co⁶⁰ («ISOTREND spol. s.r.o.», Чехия) однократно по 6 Гр.

Результаты исследований показали, что в отдаленном периоде после действия гамма-излучения сохраняется угнетающий эффект радиационного фактора на антиоксидантную защиту. Ионизирующая радиация в сочетании с эмоциональным стрессом в отдаленном периоде оказывает более выраженное воздействие, чем при раздельном действии, посредством формирования

синдрома липидной гиперпероксидации. Влияние сочетанного воздействия эмоционального стресса и ионизирующей радиации привели к увеличению уровня ДК и МДА, угнетению активности ферментов каталазы и глутатионредуктазы почти во всех исследуемых объектах, приводящие развитию двойного окислительного стресса в исследуемых объектах.

რეზიუმე

ორგანიზმის ნივთიერებათა ცვლის შესწავლა შორეულ ვადებში რადიაციისა და ემოციური სტრესის ერთდროული მოქმედების შემდეგ (ექსპერიმენტული გამოკვლევა)

¹გ. ილდერბაევა, ¹ბ. კეტბისბაევი, ²ო. ილდერბაევი, ²ჯ. ტალდიკბაევი, ²ს. ბეკეევა

¹ქალაქ სემეის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²ვერაზიის ლ. გუმილევის სახ. ნაციონალური უნივერსიტეტი, ასტანა, ყაზახეთი

კვლევის მოზანს წარმოადგენდა თირკმელზედა ჯირკვლის ქსოვილში, იმუნოკიმპეტენტურ ორგანოებში და უჯრედებში თავისუფალრადიკალური ჟანგვითი პროცესის როლის შესწავლა გამადასხივების სუბლეტალური დოზის (6 გრ) და ემოციური სტრესის ზემოქმედების შორეულ ვადებში.

ჩატარდა ექსპერიმენტი ვისტარის ჯიშის მამრ ლაბორატორიულ 40 ვირთაგვაზე 240±2 გრ მასით. ვირთაგვები გაყოფილი იყო 4 ჯგუფად: I ჯგუფი - ინტაქტური ცხოველები; II - ცხოველები, რომლებმაც გადაიტანეს ემოციური სტრესი; III - ცხოველები გამადასხივების შემდეგ და IV ჯგუფი - ცხოველები, რომელთაც განიცადეს ერთდროულად ორივე ზემოქმედება (ემოციური სტრესი და გამადასხივება). II და III ჯგუფის ცხოველებში ემოციური სტრესის მოდელირება ხდებოდა ცხოველის კუდით ვერტიკალურად დაკიდების გზით. III და IV ჯგუფის ცხოველები რადიოდასხივებას ღებულობდნენ 90 დღით ადრე გამოკვლევამდე რადიოთერაპიული დანადგარით

TERAGAM Co⁶⁰ («ISOTREND spol. s.r.o.», ჩეხეთი) ერთჯერადად, დოზით 6 გრ.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ გამადასხივების შორეულ პერიოდში შენარჩუნებულია რადიაციული ფაქტორების დამორგუნველი ეფექტი ანტიოქსიდაციურ დაცვაზე. იონიზირებული რადიაციისა და ემოციური სტრესის ერთდროული მოქმედება ასდენს უფრო გამოკვეთილ ზემოქმედებას, ვიდრე ცალ-ცალკე რაც გამოიხატა ლიპიდების ჰიპეროქსიდაციის სინდრომის ფორმირებაში. ემოციური სტრესის და იონიზირებული დასხივების ერთდროულმა ზემოქმედებამ გამოიწვია დიენური კონიუგატების და მალონის დიალდეჰიდის დონის მატება, კატალაზის და გლუტატიონრედუქტაზის აქტივობის დათრგუნვა და ირმაგი ჟანგვითი სტრესის განვითარება ყველა კვლევიტ ობიექტში. ორივე ფაქტორის ზემოქმედების პირობებში განვითარებულ თავისუფალრადიკალურ პათოლოგიაში დომინირებულ აგენტს წარმოადგენს იონიზირებული რადიაცია.

SPATIAL MEMORY IMPAIRMENT AND HIPPOCAMPAL CELL LOSS INDUCED BY OKADAIC ACID (EXPERIMENTAL STUDY)

²Chighladze M., ¹Dashniani M., ¹Beselia G., ¹Kruashvili L., ^{1,2}Naneishvili T.

¹I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi;

²St. Andrew the First-Called Georgian University of Georgian Patriarchate, Tbilisi, Georgia

Alzheimer's disease (AD) is a complex multifactorial neurodegenerative disorder and hyperphosphorylated tau protein is a major pathological hallmark of AD. It is proposed that an imbalance between tau phosphorylation and dephosphorylation is critical to AD [8, 4, 2]. This disturbance might be the result of either higher activities of tau kinases, lower activities of tau protein phosphatases (PPs), or both. May be suggested that breaking the balance between tau protein phosphorylation and dephosphorylation will lead to AD-like tauopathy. There are five different phosphoserine/phosphothreonine PPs, including PP1, PP2A, PP2B, PP2C and PP5, which are highly expressed in mammalian brains [12]. In AD brain, it is reported that the expression and activities of some PPs decline [6,19]. PP2A is reported the major tau phosphatase in brain [12], whose activity is reduced in AD brain [1] and dephosphorylation of tau can be blocked in cells by Okadaic acid.

Okadaic acid (OA), a polyether C38 fatty acid toxin extracted from a black sponge *Hallichondria okadaei*, is a potent and selective inhibitor of protein phosphatase, PP1 and protein phosphatase 2A (PP2A). Because of its property to inhibit phosphatase activity, OA is associated with protein phosphorylation and has been proved to be a powerful probe for studying the various regulatory mechanisms and neurotoxicity [10]. Some authors found that intracerebroventricular (ICV) administration of OA causes neurotoxicity, which is associated with increased intracellular Ca²⁺ level, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction in the brain areas [9,11]. Therefore, we hypothesized that the inhibition of protein phosphatases by OA could produce AD-like symptoms, including cognitive impairment and hippocampal neurodegeneration. The hippocampus is known to play a major role in long term memory and spatial navigation [13, 4]. Although the precise role the hippocampus in memory is not clear, it is known to be critical for spatial memory in rodents [18]. Some researchers found that spatial learning impairment was parallel to the magnitude of dorsal hippocampal lesions but not ventral lesions and even a small block of the dorsal hippocampus could support spatial learning in water maze [16,17]. Based on these studies, we microinfused OA into dorsal hippocampus bilaterally. In the present study, we evaluated and compared effect of ICV and intrahippocampal bilateral microinjection of OA on spatial memory function and hippocampal pyramidal cell loss in rats.

Material and methods. A total of 26 male rats, approximately 4 months of age and weighing 220-250 g at the start

of experimentation served as subjects. Rats were divided in following groups: Control(icv) - rats injected ICV with aCSF (n=5); Control(hipp) - rats injected intrahippocampally with aCSF (n=5); OAicv - rats injected ICV with OA (n=8); OAhipp - rats injected intrahippocampally with OA (n=8).

Surgery. Rats were anaesthetized with i.p. injection of 4 % chloral hydrate (9 ml/kg) and placed in a stereotaxic apparatus. OA was dissolved in artificial cerebrospinal fluid (aCSF) and injected ICV (A: 0,2 mm from bregma, L: 1,1mm and V: 3,6mm) 200 ng in a volume of 10 µl bilaterally. Vehicle control received 10 µl of aCSF ICV bilaterally. Into the dorsal hippocampus OA (100 ng in 1 µl saline) or aCSF (1 µl) was injected bilaterally (A: -4,2 mm from bregma, L: 2.8mm and V: 2,8mm). OA or aCSF was injected over a 5 min period, and the injection cannula was left in place for an additional 5 min to allow for diffusion of OA away from the injection site. All injections were made with a 1-µl Hamilton syringe with a microinjection pump (CMA 402 Syringe Pump, Sweden). The rats were allowed to recover from the surgery for two weeks before starting the behavioral experiments.

Morris Water Maze. Long-term spatial memory was assessed using a Morris water maze [15] consisting of a circular tank (1.5-m in diameter and 0.5 m height) filled with opaque (white-colored) water. The room, in which the tank was stationed, had sufficient number of the cues (door, window, furniture, posters on the walls, etc.) in order to provide spatial cues. The task was adapted from Ge, at all. [5]. Briefly, the test was divided into the training phase (day 1) and the retrieval phase 24 h later. Escape platform (10 cm in diameter) was located 2 cm beneath the surface on training day (Fig. 1A). On day 1, rats received eight trials (1-4 trials - block 1; 5-8 trials - block 2), one from each of four equidistantly located start locations (N, S, E, W) in a randomized sequence. The rats were placed into the water facing the wall of the maze. The trial ended when the rat climbed on the available platform or until 60 s had elapsed. If a rat could not find the platform after 60 s, it was placed on the platform by the experimenter. Rats were left on the platform for 15 s and were then moved to a holding cage for a 2-min intertrial interval. Probe tests, during which the platform was removed from the pool, were performed 30s or 24 h after training. The rats were placed in the pool from a novel drop point (between the N and E compass points) and allowed to swim for 60 s. Tracking the animal movements in water-maze, also collection of other numeric

data (escape latency, the time spent in different sectors during the probe test) was made with an aid of video tracking system designed in our laboratory.

Histology. At the end of the behavioral experiments OA treated and control rats were deeply anesthetized with pentobarbital and perfused through the ascending aorta with 300 ml saline followed by 600 ml 4% paraformaldehyde in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4). The surviving pyramidal cells in the hippocampus of rats were visualized by Nissl staining. The number of the hippocampal pyramidal cells in Nissl staining sections was counted at X 400 magnification. Stained sections were analyzed with fluorescence optic microscope Leica MM AF.

Statistical analysis were made using ANOVA (SigmaStat statistical software). All data are presented as mean \pm standard error of the mean. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results and their discussion. Since there were no significant differences ($p > 0.05$) between Control(icv) and Control(hipp) rats with regard to all behavioral and histological measures these groups were combined into a single one, as of now designated as control ($n = 10$). Nissl staining of hippocampal sections showed that the number of pyramidal cells in the CA1 region of the hippocampus in the control group is significantly higher than that in the OAhipp ($p < 0.001$) and OAicv groups ($p < 0.01$). The number of pyramidal cells in OAicv group is significantly higher than that in the OAhipp ($p < 0.01$).

The Two Way ANOVA for the escape latency showed no significant effect of group ($F_{2,51} = 0.515$, $p = 0.601$) but showed significant effect of block ($F_{1,51} = 24.061$, $p < 0.001$). There is not a statistically significant interaction between group and block ($F_{2,51} = 0.111$, $p = 0.895$). The results of

post-hoc (Tukey Test) analysis of differences for escape latency between block 1 and block 2 showed significant difference in control ($p = 0.003$), in OAicv ($p = 0.021$) and OAhipp ($p = 0.004$) treated groups (Fig. 1B).

30s after training, a probe test with the platform removed was performed to assess short-term spatial memory. Short-term spatial memory of the location of the hidden platform is indicated by preference for S_{test} over S_{opp} . The Two Way ANOVA showed no significant effect of group ($F_{2,51} = 0.180$, $p = 0.836$) but showed significant effect of sector ($F_{1,51} = 109.449$, $p < 0.001$); there is not a statistically significant interaction between group and sector ($F_{2,51} = 0.0379$, $p = 0.963$). The results of post hoc analysis of differences for time spent in S_{test} and S_{opp} showed significant difference in control ($p < 0.001$) and in OAicv ($P < 0.001$) and OAhipp ($p < 0.001$) treated groups (Fig. 2).

24 hours after training, a probe test with the platform removed was performed to assess long-term spatial memory. Long-term spatial memory of the location of the hidden platform is indicated by preference for S_{test} over S_{opp} . The Two Way ANOVA showed no significant effect of group ($F_{2,51} = 0.441$, $p = 0.646$) but showed significant effect of sector ($F_{1,51} = 13.235$, $p < 0.001$) and interaction between group and sector ($F_{2,51} = 5.099$, $p = 0.01$). The results of post hoc analysis of differences for time spent in S_{test} and S_{opp} showed no significant difference in OAicv ($p = 0.485$) and OAhipp ($p = 0.358$) treated groups and significant difference in control rats ($p < 0.001$; Fig. 3).

24 hours after training, during the probe test control rats spent significantly longer than chance (15 s, dotted lines) in the test sector (S_{test}) where the hidden platform was located (20.483 ± 1.838 , $t = -2.983$, $p = 0.015$). In contrast, in test sector OA treated rats spent no longer than chance (OAicv 14.640 ± 2.068 , $t = 0.174$, $p = 0.867$; OAhipp 14.348 ± 2.178 , $t = 0.299$, $p = 0.773$).

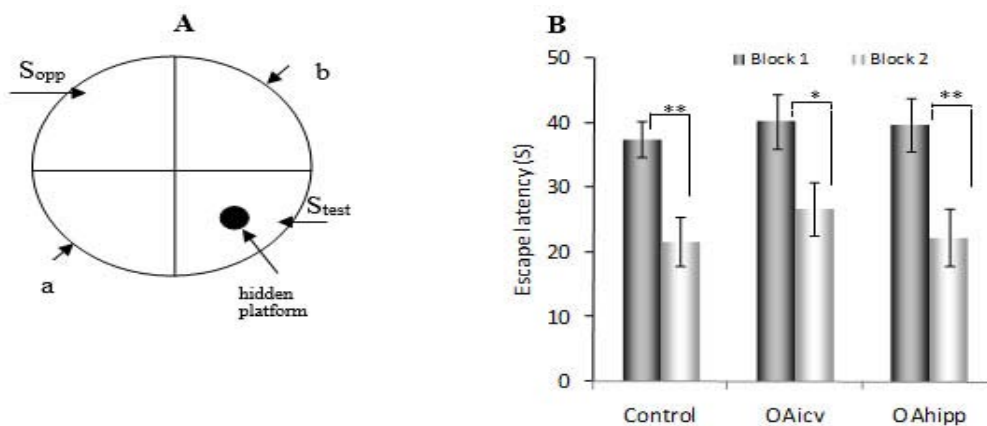


Fig. 1. A - The schematic shows the location of test and opposite sectors (S_{test} , S_{opp}) and the location of the hidden platform. a and b - the starting points for the probe test.

B - Histograms display the average escape latencies of rats for the first four training trials (block 1) and last four training trials (block 2) on day 1 (control: $n = 10$; OAicv: $n = 8$; OAhipp: $n = 12$).

** - $p < 0.001$, * - $p < 0.05$

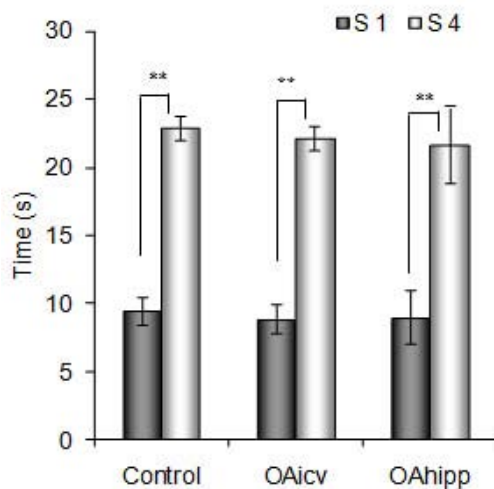


Fig. 2. Histograms show probe-test performance of rats from different treatment groups on day 1. Short-term spatial memory of the location of the hidden platform is indicated by preference for S_{test} over S_{opp} . ** - $p < 0.001$

In the present study, bilateral microinjection of OA into the dorsal hippocampus in rats was used as a memory impairment and hippocampal neurodegeneration animal model. Nissl staining in the present study showed that the direct microinjection of OA into the dorsal hippocampus robustly decreased the number of surviving pyramidal neurons in the CA1 region of the hippocampus. This is in accordance with previous studies that showed the OA induced hippocampal neurodegeneration [7]. On the other hand, the present study showed that hippocampal cell loss is lower in the OAicv group. Interesting to note that excitotoxic neuronal death associated with neurodegenerative disorders is linked to excessive activity of excitatory neurotransmitters. Ekinci et al. [3] found that OA increases Ca^{2+} in hippocampal neuronal cell culture through the ionotropic excitatory amino acid receptors resulting in neuronal degeneration. It is possible to suggest that in our experiments OA induces rise in level of intracellular Ca^{2+} through NMDA receptor that leads to hippocampal cell death.

The results of our behavioral experiments showed that all rats exhibited a decreased latency to find the hidden platform across the eight training trials and OA treatment did not affect probe-test performance 30s after training. In marked contrast, the present experiments indicate that OA treatment affects probe-test performance 24 h after training. These findings suggest that OA treatment did not affect learning process and short-term spatial memory but induced impairment in spatial long-term memory. It is possible to suggest that OA-induced spatial memory impairment in the present paradigm is due to the secondary effect of OA-induced hippocampal cell death. In present study spatial memory measurement was conducted 2 week after OA injection that excluded the direct effect of OA as an inhibitor of PP1 and PP2A on memory processes. Based on

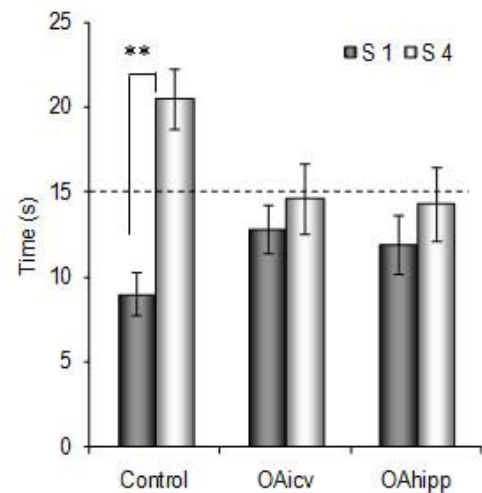


Fig. 3. Histograms show probe-test performance of rats from different treatment groups on day 2. Long-term spatial memory of the location of the hidden platform is indicated by preference for S_{test} over S_{opp} . Chance level (15 s) - dotted lines. ** - $p < 0.001$

these findings it may be suggested that OA induced memory deficit and hippocampal cell loss in rat may be considered as a potential animal model for preclinical evaluation of antidementic drug activity.

REFERENCES

1. Arendt T., Holzer M., Fruth R., Bruckner MK., Gartner U. Phosphorylation of tau, abeta-formation, and apoptosis after in vivo inhibition of PP-1 and PP-2A. *Neurobiol Aging*. 1998; 19(1):3-13.
2. Bard F., Cannon C., Barbour R., Burke RL., Games D., Grajeda H., et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med*. 2000; 6(8):916-9.
3. Ekinci FJ., Ortiz D., Shea TB. Okadaic acid mediates Tau phosphorylation via sustained activation of the L-voltage-sensitive calcium channel. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003; 117:145-151.
4. Games D., Adams D., Alessandrini R., Barbour R., Berthelette P., Blackwell C., et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature* 1995; 373(6514):523-7.
5. Ge Y., Donga Z., Bagot RC., Howland JG., Phillips AG., Wonga TP., Wanga YT. Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. *PNAS* 2010; 107 (38): 16697-16702.
6. Gong CX., Singh TJ., Grundke-Iqbal I., Iqbal K. Phosphoprotein phosphatase activities in Alzheimer disease brain. *J Neurochem*. 1993; 61(3):921-7.
7. He J., Yang Y., Xu H., Zhang X., Li XM. Olanzapine attenuates the okadaic acid-induced spatial memory impairment and hippocampal cell death in rats. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1511-1520.

8. Hsiao K., Chapman P., Nilsen S., Harigaya Y., Younkin S., et al. Correlative memory deficits, abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274(5284):99-102.
9. Kamat P.K., Rai S., Swarnkar S., Shukla R., Najmi AK. Okadaic acid-induced Tau phosphorylation in rat brain: role of NMDA receptor. *Neuroscience* 2013; 238:97-113.
10. Kamat PK. Okadaic acid: a tool to study regulatory mechanisms for neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research* 2015; 10(3):365-367.
11. Leuner K., Müller WE., Reichert AS. From mitochondrial dysfunction to amyloid beta formation: novel insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2012; 46, 186-193.
12. Liu F., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Gong CX. Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *Eur J Neurosci.* 2005; 22(8):1942-50.
13. Manns JR., Hopkins R.O., Reed J.M., Kitchener EG., Squire L.R. Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron* 2003; 37(1):171-80.
14. Manns J.R., Hopkins R.O., Squire L.R. Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron.* 2003, 38(1):127-33.
15. Morris R.G., Garrud P., Rawlins JN., O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 297:681-683.
16. Moser E., Moser MB., Andersen P. Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *J Neurosci.* 1993; 13(9): 3916-25.
17. Moser M.B., Moser E.I., Forrest E., Andersen P., Morris RG. Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(21):9697-701.
18. Nadel L. The hippocampus and space revisited. *Hippocampus.* 1991; 1(3):221-9.
19. Sontag E., Luangpirom A., Hladik C., Mudrak I., Ogris E., Speciale S., et al. Altered expression levels of the protein phosphatase 2A A β are associated with Alzheimer disease pathology. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63(4):287-301.

SUMMARY

SPATIAL MEMORY IMPAIRMENT AND HIPPOCAMPAL CELL LOSS INDUCED BY OKADAIC ACID (EXPERIMENTAL STUDY)

²Chighladze M., ¹Dashniani M., ¹Beselia G.,
¹Kruashvili L., ^{1,2}Naneishvili T.

¹I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi; ²St. Andrew the First-Called Georgian University of Georgian Patriarchate, Tbilisi, Georgia

In the present study, we evaluated and compared effect of intracerebroventricular (ICV) and intrahippocampal bilateral microinjection of okadaic acid (OA) on spatial

memory function assessed in one day water maze paradigm and hippocampal structure in rats. Rats were divided in following groups: Control(icv) - rats injected with ICV and aCSF; Control(hipp) - rats injected intrahippocampally with aCSF; OAicv - rats injected with ICV and OA; OAHipp - rats injected intrahippocampally with OA. Nissl staining of hippocampal sections showed that the pyramidal cell loss in OAHipp group is significantly higher than that in the OAicv. The results of behavioral experiments showed that ICV or intrahippocampal bilateral microinjection of OA did not affect learning process and short-term spatial memory but induced impairment in spatial long-term memory assessed in probe test performance 24 h after training. OA-induced spatial memory impairment may be attributed to the hippocampal cell death. Based on these results OA induced memory deficit and hippocampal cell loss in rat may be considered as a potential animal model for preclinical evaluation of antidementic drug activity.

Keywords: okadaic acid, intracerebroventricular and intrahippocampal bilateral microinjection.

РЕЗЮМЕ

УХУДШЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ И ПОТЕРЯ КЛЕТОК ГИППОКАМПА, ВЫЗВАННАЯ ОКАДАЕВОЙ КИСЛОТОЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

²Чигладзе М.Р., ¹Дашниани М.Г.,
¹Круашвили Л.Б., ^{1,2}Беселия Г.В., ^{1,2}Нанейшвили Т.Л.

Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили; Грузинский университет Патриархии Грузии им. Святого Андрея Первозванного, Тбилиси, Грузия

В настоящем исследовании оценивались и сравнивались эффекты интрацеребровентрикулярной (ИЦВ) и интрагиппокампальной билатеральной микроинъекций окадаевой кислоты (ОК) на функцию пространственной памяти, измеряемой в водном лабиринте и на структуру гиппокампа крыс. Крысам контрольной группы в соответствующие области мозга вводили искусственную цереброспинальную жидкость. Исследование окрашенных методом Ниссля гиппокампальных срезов выявило, что количество пирамидных клеток значительно преобладает у крыс контрольной группы; потеря пирамидных клеток значительно выражена в условиях интрагиппокампального введения ОК в сравнении с ИЦВ. Результаты поведенческих экспериментов выявили, что интрагиппокампальная или ИЦВ микроинъекция ОК не влияет на процесс обучения и краткосрочную пространственную память, но значительно ухудшает долгосрочную пространственную память, которая оценивалась в тестовых пробах спустя 24 часа после обучения. На основе полученных результатов предполагается, что

ухудшение пространственной памяти обусловлено гибелью гиппокампальных нейронов вследствие воздействия ОК. Крысы, у которых под влиянием введения ОК отмечаются дефицит памяти и нейродегенеративные изменения гиппокампа, могут быть использованы в качестве экспериментальной модели преклинического исследования активности препаратов, применяемых против деменции.

რეზიუმე

ოკადაიკის მჟავით გამოწვეული სივრცითი მეხსიერების დეფიციტი და ჰიპოკამპის უჯრედების კვლევა (ექსპერიმენტული კვლევა)

²მ. ჭილაძე, ¹მ. დაშნიანი, ¹ლ. ყრუაშვილი, ¹გ. ბესელია, ^{1,2}თ. ნანეიშვილი

¹ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; ²საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის სახელობის ქართული უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ნაშრომში შეისწავლებოდა ვირთაგვების ტვინის პარკუჭებსა და ჰიპოკამპში ოკადაიკის მჟავის (OA) ორმხრივი მიკროინექციის ეფექტები ჰიპოკამპის სტრუქტურასა და სივრცით მეხსიერებაზე

წყლის აუზის პარადიგმაში. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში ხდებოდა ტვინის პარკუჭებსა ან ჰიპოკამპში არტიფიციული ცერებროსპინალური სითხის შეყვანა. ნისლის მეთოდით შეღებილ ტვინის ანათლებზე ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებში გამოვლინდა ჰიპოკამპის CA1 ველში პირამიდული ნეირონების რაოდენობის სარწმუნო შემცირება, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით. თუმცა, პარკუჭებში OA-ს შეყვანის პირობებში ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების კვდომის ხარისხი ნაკლებად იყო გამოხატული. ქცევით ექსპერიმენტებში გამოვლინდა, რომ ტვინის პარკუჭებსა და ჰიპოკამპში OA-ს მიკროინექცია არ იწვევს დასწავლის პროცესის და ხანმოკლე სივრცითი მეხსიერების გაუარესებას, თუმცა, სარწმუნოდ აუარესებს სივრცით ხანმოკლე მეხსიერებას, რაც ფასდებოდა სატესტო სინჯებში ტრენირებიდან 24 სთ შემდეგ. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება ვარაუდი, რომ OA-ს შეყვანით გამოწვეული სივრცითი მეხსიერების გაუარესება შესაძლოა უკავშირდებოდეს ამ ტოქსინის გავლენით ჰიპოკამპის ნეირონების კვდომას. ვირთაგვები, რომლებსაც OA-ს გავლენით აღენიშნება მეხსიერების დეფიციტი და ნეიროდეგენერაციული ცვლილებები ჰიპოკამპში შესაძლებელია გამოყენებულ იქნან დემენციის საწინააღმდეგო პრეპარატების აქტივობის პრეკლინიკური გამოცდის ექსპერიმენტულ მოდელად.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ О СОЛИДАРНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СВОЕ ЗДОРОВЬЕ

Даулеткалиева Ж.А., Кулов Д.Б., Сергалиев Т.С., Сыздыков М.М., Абдрахманов К.Т.

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра общественного здоровья и здравоохранения ФНПР, Республика Казахстан

Актуальность проблем сохранения и улучшения здоровья населения никогда не подвергалась сомнению. Однако в период реформирования экономики и здравоохранения, который сопровождается нарастанием негативных процессов воспроизводства населения и его здоровья, эта актуальность приобретает перво-степенное значение и является одним из важнейших условий развития здравоохранения [6].

Система здравоохранения является одной из самых затратных областей экономики, поэтому важнейшей задачей современной политики здравоохранения является формирование у людей потребности быть здоровыми, ответственными за состояние своего здоровья и здоровья своих детей, вести здоровый образ жизни [5]. В

этой связи особое значение приобретает всестороннее использование системой здравоохранения такого мощного социального компонента, как участие граждан в сохранении и укреплении общественного здоровья, в формировании здорового образа жизни [3].

Проблема формирования здорового образа жизни получила приоритетный статус государственной политики. В Стратегии развития Казахстана до 2030 года, одним из важнейших долгосрочных приоритетов определено «Здоровье, образование и благополучие граждан Казахстана», где подчеркнута политическая, экономическая, социально-медицинская значимость здорового образа жизни [8,7]. Кроме того, охрана здоровья населения Республики

Казахстан, продление творческой активной жизни человека является составной частью комплексной системы социально-экономических медицинских мероприятий, принятых постановлением Правительства по вопросам здравоохранения [1,2].

Значимыми условиями внедрения принципа солидарной ответственности граждан за свое здоровье являются улучшение образа жизни и медицинской активности населения, которые, как известно, обуславливаются множеством факторов, действующих на организм, и слагаются из целого ряда активных поведенческих реакций организма на эти факторы [9].

Согласно государственным программам развития здравоохранения РК «Саламатты Қазақстан», «Денсаулық» на 2016-2020 годы, одной из ключевых целей деятельности системы общественного здравоохранения станет повышение солидарной ответственности населения в вопросах укрепления своего здоровья [4,10].

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение общественного мнения населения по вопросу их отношения к своему здоровью и здравоохранению.

Материал и методы. Оценка мнения населения относительно здравоохранения осуществлялась в исследовании через отношение населения к предоставляемым услугам первичной медицинской помощи гражданам в условиях поликлиник. Разработанная анкета позволяла на основе субъективных оценок респондентов получать информацию, достаточно точно отражающую мнение респондентов. Объектом исследования явилось трудоспособное население, посещающее поликлиники г. Караганды - крупного промышленного центра Республики Казахстан.

Всего было охвачено 450 человек в возрасте от 18 до 60 лет. Доля женщин составила 60,0%, мужчин - 40,0%. Преобладание числа женщин-респондентов, по-видимому, связано с их большей активностью при социальных опросах. Анкеты состояли из 50 вопросов, разбитых на два блока. В паспортный блок вошли вопросы, отражающие пол, возраст, национальность, профессию, место жительства, место и стаж работы, семейное положение, количество детей. Вопросы основного блока посвящены образу жизни, отношению к своему здоровью, медицинской активности, а также проблемам реформирования здравоохранения.

Изучение уровня образовательного статуса исследуемой выборки показывает, что опрошенный контингент имел достаточно высокий уровень образования: почти половина респондентов (47,0%) имела высшее образование, 36,0% - средне специальное и 17,0% - среднее образование. Более половины опрошенных (60,0%)

были заняты на производстве умственным трудом, 40,0% - физическим, более 2/3 (67,2%) респондентов на момент опроса имели семьи.

Посредством пакета Statistica вычислена относительная частота встречаемости признака в различных группах (доля). Сравнительный анализ данных рассчитан с помощью критерия - χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Уровень состояния здоровья при анкетировании определялся по субъективной оценке, даваемой респондентами. Субъективная оценка здоровья отражает не только состояние физического и психического здоровья, но и степень социального неравенства в отношении здоровья [12].

По данным литературы, самооценка состояния здоровья является одним из самых распространенных показателей, который используют при проведении опросов общественного здоровья во всем мире [11].

Согласно результатам, полученным в ходе опроса, более половины (59,9%) респондентов оценили свое здоровье удовлетворительно, около трети (27,9%) - хорошо, каждый двенадцатый (7,7%) оценил свое здоровье как отличное, 4,5% опрошенных считают себя больными.

Анализ самооценки здоровья в зависимости от пола выявил, что доля лиц, оценивающих состояние своего здоровья как отличное и хорошо состояла из мужчин (соответственно 10,0% и 32,3%), значительно реже встречались лица, жалующиеся на плохое здоровье (4,8%); среди женщин таковых было, соответственно, 4,8%, 23,2%, и 7,3% ($p < 0,001$).

Четко обозначены различия в самооценке здоровья в зависимости от уровня образования респондентов: среди лиц, имеющих высшее образование, в два раза чаще встречались лица, оценившие здоровье как хорошее и отличное (48,9% против 24,0%), и, наоборот, почти в три раза реже, как плохое (4,1% против 11,0%) ($p < 0,05$).

В ответах респондентов также отмечалась дифференциация в оценке состояния здоровья в зависимости от вида трудовой деятельности. Опрошенные, занятые умственным трудом, в 4 раза чаще отмечали отличное состояние здоровья, чем занятые на производстве физическим трудом (10,0% против 2,5%).

В рамках настоящего исследования выявлено отношение населения к базовым ценностям в жизни человека. Как свидетельствуют полученные данные, подавляющее большинство опрошенных при оценке жизненных ценностей на первое место ставили здоровье (82,9%), второе место по значимости занимало материальное

благополучие (7,5%), третье место – внешний вид (5,2%), на четвертом месте - карьера (4,4%).

Весьма показательны сравнения жизненных ценностей молодого и старшего поколений: среди опрошенных молодых лиц 18-24 лет важнейшей ценностью в жизни чаще считали материальное благополучие (73,7%), на втором месте - внешний вид человека (15,8%), здоровье и карьера по рангу занимали соответственно третье и четвертое места (5,3% и 5,2%). В старшем возрасте (46 лет и старше) ценностные ориентиры кардинально менялись: более 3/4 опрошенных (76,7%) осознавали, что главная ценность в жизни человека - это здоровье, на втором месте (15,3%) - материальное благополучие, третье и четвертое места занимали, соответственно, его внешний вид (4,7%) и карьера (3,3%) ($p < 0,05$).

Отмечено, что с ростом уровня образования респондентов, одновременно увеличилась и доля лиц, оценивающих здоровье, как главный приоритет в жизни человека. Если среди контингента респондентов, имеющих среднее образование, таковых составляло 80,8%, то среди лиц, имеющих высшее образование - 88,2%.

Большинство опрошенных (84,3%) осознают, что состояние их здоровья зависит, прежде всего, от них самих, однако немало встречается лиц (11,5%), утверждающих, что ответственность за здоровье человека несут медицинские работники. Среди последних чаще наблюдались лица, закончившие общеобразовательные школы (17,7% против 8,5%, имеющих высшее образование).

Среди приоритетных факторов, влияющих на здоровье, большинство опрошенных (76,1%) выделили образ жизни человека, каждый десятый (10,3%) отметил рациональное питание, примерно столько же (9,84%) - состояние окружающей среды, около 4% - медицину. Таким образом, среди факторов, определяющих здоровье населения, респонденты отметили в подавляющем большинстве (86,4%) здоровый образ жизни, включающий рациональное питание.

При возникновении заболеваний основным источником информации для значительной части (60,4%) опрошенных являлся медицинский работник. Второе место по рангу занимали (13,1%) знакомые и родные, третье место (8,9%) – средства массовой информации. Наименьшей популярностью пользовались информационные бюллетени (5,4%) и научно-популярная литература (3,7%).

Медицинская активность населения отражает наиболее типичные и характерные виды, формы активности, деятельности людей в области охраны общественного здоровья. Изучение данного аспекта показывает, что лишь около половины опрошенных (48,9%) выполняли

в полной мере рекомендации врача, 49,9% выполняли рекомендации частично, а 1,2% опрошенных не выполняли или не нуждались в рекомендациях.

В случае болезни подавляющее большинство (75,2%) населения обращалось за медицинской помощью к врачу поликлиники. Лишь каждый пятый (19,7%) из опрошенных предпочитал заниматься самолечением, около 5,1% больных прибегали к средствам народной медицины. Причем, чаще к врачу обращалось население, имеющее высшее образование (68,1% против 53,2%).

При социологическом опросе степени удовлетворенности населения квалификацией своего участкового врача установлено, что более половины респондентов (61,1%) положительно оценивают его работу, каждый шестой (18,3%) удовлетворен частично, каждый десятый (11,2%) дал отрицательную оценку. Таким образом, почти треть (29,5%) опрошенных, так или иначе дали негативную оценку квалификации врача своего участка. Почти 40% (39,1%) опрошенных имели претензии к медицинским работникам, причем большинству респондентов (75,4%) приходилось сталкиваться со следующими негативными проявлениями работы поликлиники: очереди к врачу, низкая культура обслуживания и его плохое качество, неудовлетворительная профилактическая работа.

Установлено, что частота жалоб пациентов прогрессирует с ростом их уровня образования (со средним образованием - 23,5%, со средне специальным - 28,6%, с высшим - 34,0%).

Почти половина опрошенных (47,5%) главную проблему участковой службы видели в увеличении объема ненужной документации, каждый тринадцатый (7,5%) – в увеличении нагрузки на врача, каждого пятого (23,9%) беспокоил дефицит грамотных врачей, каждый десятый (11,2%) пациент обращал внимание на уменьшение числа врачей, 4,0% опрошенных отмечали недостатки в организации и управлении здравоохранения (рис.).

В рамках проводимого исследования значимым была оценка понимания населением сущности «солидарная ответственность граждан за свое здоровье» и отношения к существующей системе здравоохранения.

Результаты опроса показывают, что почти каждый шестой опрошенный (17,3%) не понимает смысла словосочетания «солидарная ответственность». Причем, чем ниже был уровень образования, тем больше опрошенных отвечали на этот вопрос именно так.

Около половины опрошенных (46,6%) осознают, что состояние их здоровья зависит, прежде всего, от них самих, почти каждый четвертый (24,7%) считает, что человек вместе с врачом обоюдно несет ответствен-

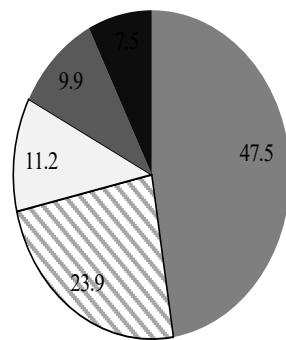


Рис. Недостатки участковой службы по мнению респондентов

ность за здоровье. Доля тех, кто считал, что только врачи несут ответственность за здоровье человека, составила 7,5%.

По результатам опроса общественного мнения подавляющее большинство респондентов (69,6%) относятся к казахстанской государственной системе здравоохранения положительно. Вместе с тем, примерно каждый пятый из опрошенных респондентов (20,8%) весьма положительным видел бы факт внедрения в стране страховой медицины, 5,4% опрошенных отдают предпочтение внедрению частной медицины. Характерно, что среди респондентов, имеющих высшее образование, чаще встречаются лица, отдающие предпочтение страховой медицине (26,5%), чем среди опрошенных со средним образованием (11,8%).

В 2015 году депутаты сената парламента Казахстана приняли закон «Об обязательном социальном медицинском страховании», направленный на внедрение в 2017 году системы обязательного медицинского страхования (ОМС) - механизма солидарной ответственности государства, работодателя и граждан за индивидуальное и общественное здравоохранение [4]. В связи с вышеизложенным весьма значимо оценить мнение граждан относительно данного вопроса.

По результатам данного исследования, среди опрошенных менее половины (42,6%) согласны с внедрением модели ОМС в стране, почти каждый третий (31,6%) относится к внедрению ОМС категорически отрицательно, а каждый четвертый (25,5%) - безразлично. При этом, пациентами выдвигались следующие предположения: обязательное медицинское страхование не всегда сможет покрыть все расходы на лечение больного (29,7%); при системе ОМС пациент будет обслуживаться только при наступлении страхового случая (28,3%); страховая программа не предусматривает профилактику заболеваний (26,9%).

По мнению большинства опрошенных (83,1%), в случае внедрения ОМС, основные средства на обязательное

медицинское страхование должны отчисляться из государственного бюджета, 11,7% опрошенных отметили, что финансовые нагрузки должны лечь на плечи работодателя и лишь незначительный процент (5,2%) указывал, что взносы в фонд ОМС должны отчислять работающие граждане.

На вопрос: «Какую часть зарплаты Вы готовы отчислять в фонд ОМС?» менее половины (41,2%) участников опроса остановилось на размере взноса 1-3%, а каждый шестой (16,4%) был готов отчислять в общий фонд 3-5% от заработной платы.

Выводы. По результатам самооценки здоровья третья (35,6%) часть респондентов оценила свое здоровье как хорошее и отличное. Мужчины чаще, чем женщины, оценивали свое здоровье положительно. Лица, занятые умственным трудом реже считали себя нездоровыми, чем занятые на производстве физическим трудом.

Хотя большинство опрошенных согласны с суждением, что здоровье – самое главное в жизни (82,9%), для молодежи оно не имеет существенного значения и занимает лишь третье место (4,7%), уступая первенство материальному благополучию (73,7%) и внешнему виду человека (15,8%).

Грамотность населения в вопросах медицины и здравоохранения и, соответственно, их стереотипы поведения, определяются уровнем образования: со снижением уровня образования чаще встречаются лица, у которых возникают трудности в медицинской грамотности; чем выше уровень образования, тем более требовательны пациенты к себе, как ответственному за здоровье и к качеству предоставляемых поликлиникой медицинских услуг.

Основная масса населения не хочет расставаться с привычными атрибутами, присущими нынешней системе общественного здравоохранения (69,6%): государственностью и бесплатностью. При внедрении обязательного медицинского страхования население боится

потерять при нововведениях хотя бы минимальные социальные гарантии по охране здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анасова К.Н. Состояние и эффективность целевых профилактических осмотров. Медицина 2010; 5: 4-5.
2. Аусагитова Ж.С., Табулдина А.Ж., Мухитдинова К.А., Иньякина О.А. Технология оказания социально-психологической помощи населению в вопросах формирования своего здоровья. Медицина 2011; 7: 100-102.
3. Бейсенбекова Г.К., Нурумова Г.А. Медико-социальные аспекты сохранения здоровья населения в современных условиях. Астана медициналық журналы 2006; 1: 45-46.
4. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы.
5. Даулеткалиева Ж.А. Внедрение принципа солидарной ответственности населения за собственное здоровье – одно из главных направлений развития отечественного здравоохранения. (Обзор литературы). Наука и здравоохранение 2014; 5: 8-11.
6. Даулеткалиева Ж.А., Кулов Д.Б. Оценка степени ответственности граждан за свое здоровье с позиции медицинских работников. Проблемы социальной

гигиены, здравоохранения и истории медицины 2015; 3: 11-14.

7. Жукова Т.В., Харагургенева И. М., Свинтуховский О. А. Пути оптимизации оценки уровня здоровья здоровых лиц в системе первичной медико – санитарной помощи в связи с социально-гигиеническим мониторингом здоровья населения. Гигиена и санитария 2012; 6: 21-26.
8. Касимов Т.А. Формирование здорового образа жизни в медицинских организациях, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь. Медицина 2011; 9: 71-72.
9. Онищенко Г.Г. О мерах по снижению масштабов употребления алкоголя как одного из условий формирования здорового образа жизни. Здравоохранение Российской Федерации 2010; 3: 3-9.
10. Түсіпбекова М.М., Нығызбаева Р.Ж., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н. «Саламатты-Қазақстан-2015» бағдарламасының жоғарғы оқу орындарында жүзеге асуы. Медицина и экология 2012; 4(65): 5 - 6.
11. Hansen K., Lindström M., Rosvall M. Age at smoking initiation and self-rated health among second grade high school boys and girls in Scania, Sweden, a cross-sectional study. BMC Public Health 2015; 15: 1143.
12. Levinson D., Kaplan G. Journal of Public Health Research. What does Self Rated Mental Health Represent 2014; 3(3): 287.

SUMMARY

SOME ASPECTS OF URBAN POPULATION AWARENESS ABOUT JOINT RESPONSIBILITY FOR OWN HEALTH

Dauletkaliyeva Z., Kulov D., Sergaliyev T., Syzdykov M., Abdrakhmanov K.

*Karaganda State Medical University, Department of Public Health
and Health care of FCPD, Kazakhstan*

One of the key goals of public health policy is to improve the joint responsibility of the population in the promotion of their health. In this context, the aim of this study was to determine the public opinion poll on attitudes to own health and to health care.

Total covered 450 people, aged 18 to 60 years. The share of women was 60.0%, men - 40.0%. Almost half of respondents (47.0%) had higher education, 36.0% - specialized secondary education and 17.0% - secondary education. More than half (60.0%) of respondents were employed in the production of intellectual work, 40.0% - individuals, over $\frac{2}{3}$ (67.2%) of the respondents at the time of the survey had a family.

As a result of self-rated health, a third (35.6%) of the respondents rated their health as good to excellent. Men are more often evaluated positively their health than women.

Persons engaged in mental labor rarely considered themselves unhealthy than engaged in the production of physical labor. The majority of respondents agree that the health - the most important thing in life (82.9%), for young people it is not significant and is ranked only third place (4.7%), giving primacy of material well-being (73.7%), and the appearance of the human (15.8%). They also found that the higher the education level, the more demanding patients to themselves as responsible for the health and the quality of medical services provided by the clinic. The bulk of the population doesn't want to part with the usual attributes inherent in the current system of public health (69.6%) state and free. With the introduction of compulsory health insurance of the population is afraid of losing with the innovations at least minimal social guarantees for the protection of health.

Keywords: joint responsibility for the health, self - rated health, opinion of the population, health care reform.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ О СОЛИДАРНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СВОЕ ЗДОРОВЬЕ

Даулеткалиева Ж.А., Кулов Д.Б., Сергалиев Т.С., Сыздыков М.М., Абдрахманов К.Т.

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра общественного здоровья и здравоохранения ФНПР, Республика Казахстан

Одной из ключевых целей государственной политики в сфере здравоохранения является повышение солидарной ответственности населения в вопросах укрепления своего здоровья. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение общественного мнения населения по вопросу отношения к своему здоровью и к здравоохранению.

Опрошено 450 человек в возрасте от 18 до 60 лет. Доля женщин составила 60,0%, мужчин - 40,0%. Почти половина респондентов (47,0%) имела высшее образование, 36,0% - средне специальное и 17,0% - среднее образование. Более половины опрошенных (60,0%) были заняты на производстве умственным трудом, 40,0% - физическим, более 2/3 (67,2%) респондентов на момент опроса имели семьи.

По результатам самооценки здоровья, третья часть респондентов (35,6%) оценила свое здоровье как хорошее или отличное. Мужчины чаще, чем женщины оценивали свое здоровье положительно. Лица, занятые умственным трудом реже считали себя нездоровыми, чем занятые на производстве физическим трудом. Большинство опрошенных согласны, что здоровье – самое главное в жизни (82,9%), для молодежи оно не имеет существенного значения и занимает, лишь, третье место (4,7%), уступая первенство материальному благополучию (73,7%) и внешнему виду человека (15,8%). Также выяснилось, что чем выше уровень образования, тем более требовательны пациенты к себе, как ответственному за здоровье и к качеству предоставляемых поликлиникой медицинских услуг. Основная масса населения не хочет расставаться с привычными атрибутами, присущими нынешней системе общественного здравоохранения (69,6%): государственностью и бесплатностью. При внедрении обязательного медицинского страхования население боится потерять при нововведениях хотя бы минимальные социальные гарантии по охране здоровья.

რეზიუმე

ქალაქის მოსახლეობის ცოდნის ზოგიერთი ასპექტი საკუთარ ჯანმრთელობაზე სოლიდარული პასუხისმგებლობის შესახებ

ქ. დაუღკალიევა, დ. კულოვი, ტ. სერგალიევი, მ. სიზდიკოვი, კ. აბდრახმანოვი

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის და ჯანდაცვის კათედრა, ყაზახეთი

ჯანდაცვის სფეროში სახელმწიფო პოლიტიკის ერთ-ერთი საკვანძო მიზანია მოსახლეობის სოლიდარული პასუხისმგებლობის ამაღლება საკუთარი ჯანმრთელობის გაუმჯობესების საკითხებში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მოსახლეობის საზოგადოებრივი აზრის შესწავლა საკუთარი ჯანმრთელობის და ჯანდაცვის სისტემისადმი დამოკიდებულების საკითხებთან მიმართებით.

გამოკითხულია 18-60 წლის ასაკის 450 რესპოდენტი, მათ შორის ქალი - 60%, მამაკაცი - 40%; თითქმის ნახევარს (47,0%) უმაღლესი განათლება ჰქონდა, 36,0%-ს - საშუალო სპეციალური, 17,0% - საშუალო განათლება. 60,0% იყო დაკავებული გონებრივი შრომით, 40,0% - ფიზიკური შრომით; 2/3-ზე მეტი (67,2%) დაოჯახებული იყო. ჯანმრთელობის თვითშეფასების შედეგების მიხედვით, რესპოდენტების მესამედმა (35,6%) საკუთარი ჯანმრთელობის მდგომარეობა შეაფასა, როგორც კარგი ან შესანიშნავი. მამაკაცები, ქალებთან შედარებით, უფრო ხშირად აფასებდნენ საკუთარ ჯანმრთელობას დადებითად. ფიზიკური შრომით დაკავებული პირები, გონებრივი შრომით დაკავებული პირები, უფრო ხშირად თვლიდნენ, რომ არ არიან ჯანმრთელნი. გამოკითხულთა 82,9% ჯანმრთელობას პირველ ადგილს ანიჭებს, ხოლო ახალგაზრდებისათვის ჯანმრთელობა მესამე ადგილზეა, მატერიული კეთილდღეობის (73,7%) და გარეგნობის (15,8%) შემდეგ. ასევე დადგენილია, რომ რესპოდენტების მომთხოვნელობა სამედიცინო მომსახურების ხარისხის მიმართ დამოკიდებულია განათლების დონეზე. მოსახლეობის ძირითადი მასა (69,6%) არ არის მზად დაკარგოს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის არსებული სისტემისთვის დამახასიათებელი, ჩვეული ატრიბუტები: მისი სახელმწიფოებრიობა და უფასობა. სავალდებულო სამედიცინო დაზღვევის დანერგვასთან დაკავშირებული სიახლეების პირობებში მოსახლეობას ჯანმრთელობის დაცვის მინიმალური სოციალური გარანტიების დაკარგვაც კი აშინებს.

УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ НАФТАЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ТАБАЧНОМ ДЫМЕ

Зурабашвили Д.З., Парулава Г.К., Гвишиани З.Н., Шанидзе Л.А., Гаручава М.В.

Центр психического здоровья и превенции наркомании; Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта, Тбилиси, Грузия

Количественный и качественный анализ следовых органических веществ играет значимую роль в биологии и медицине. Это связано с многими факторами, из которых основным является защита здоровья. Анализ следовых количеств принято делить на две категории: в первую входит определение веществ, внесенных человеком, во вторую – определение природных соединений. Касаясь следовых количеств веществ, внесенных человеком, в большинстве случаев матрицей являются продукты пищевого назначения, образцы сельского хозяйства, вода и атмосфера городов. Число работ, посвященных определению следовых веществ в табачном дыме, направленных на установление реальной опасности, которой подвергается «пассивный курильщик» весьма незначительно. Еще меньше публикаций, в которых конкретно описываются концентрации и характер миграции каждого компонента табачного дыма, а также учитываются условия окружающей среды, дистанция, характер и время забора табачного дыма (свежевыкуренная сигарета или «прокуренное» помещение), продолжительность курения, число «пас-сов». Значимость таких исследований исключительно большая. Указанные вопросы особенно актуальны для «пассивных курильщиков» юношеского и подросткового возраста, которые в процессе спортивной подготовки испытывают высокие физические нагрузки, отдельные виды спорта, требуют повышенной легочной вентиляции [14,15]. Табачный дым, в основном, содержит спирты, кетоны, алканы, эфиры, ароматические углеводороды. Путем газожидкостной хроматографии (ГЖХ), методом «углеродного скелета» [7] в сигаретном дыме идентифицировано более 300 соединений, относящихся к классу «внесенные человеком». Высокотоксичным компонентом табачного дыма является нафталин. Самостоятельно он не находится в табаке, оберточной бумаге, ароматизаторах, стабилизаторах, фильтрах, поэтому анализ его следов в табачном дыме относится к категории веществ, «внесенных человеком» [4,5]. По свойствам нафталин очень сходен с бензолом, компонентом табачного дыма, входящим в категорию природных соединений, т.к. может присутствовать непосредственно в табачном изделии [4-6]. Нафталин по сравнению с бензолом обладает намного большей активностью [10]. Вследствие высокой температуры (температура второй затяжки может достигать 800°C) в сигаретном дыме образуются высокотоксичные окис-производные – нафтолы, которые по своим свойствам весьма близки к фенолам бензольного ряда [7]. Впервые наличие нафталина в сигаретном дыме было показано Y. Schmeltz [12]. G. Holzer и соавт. идентифицировали в

сигаретном дыме ди- и триметилнафталины [11]. Интересно подчеркнуть, что в сигаретном дыме обнаружены многие другие продукты пиролиза [14]. Согласно положению «О составе табачных изделий и их упаковке» (№302 от 31 июля 2003, Грузия) одна сигарета должна содержать не более 1,0 мг никотина, 10,0 мг смол и 10,0 мг углеводов. Структура табачного дыма зависит не только от сорта и качества табачного изделия или характера курения, но и от условий окружающей среды (проблемы метаболизма) на разных расстояниях (проблемы миграции) от «активного» курильщика [13]. Действие на «пассивного» курильщика сигаретного дыма, вопросы миграции отдельных компонентов, композиция табачного дыма на разных расстояниях от «активного» курильщика почти не изучены и требуют дальнейших исследований. Опубликован ряд работ по содержанию отдельных составляющих (в том числе смол) табачного дыма сигарет «Астра» (без фильтра, Лагодехи, Грузия) в полости рта (первый рудет контакта) и их воздействию на важнейшие компоненты опорных тканей зубов заядлых курильщиков [1-3]. Также проведены и опубликованы исследования [1,2] по содержанию отдельных компонентов табачного дыма на строго фиксированных расстояниях от источника и при разных условиях окружающей среды (проблемы риска). Показано, что композиция табачного дыма резко меняется не только от интенсивности пиролиза – характер затяжки, но и исключительно тесно связана с особенностями (температура, влажность, освещение) окружающей среды, экологическими условиями, которые дифференцируют не только состав сигаретного дыма, но и характер миграции каждого компонента в отдельности [1,2,8]. Накопленный авторами статьи фактический материал имеет пока только пилотный характер и требует проведения дальнейших исследований. Необходимо уточнение конкретных факторов окружающей среды, способных менять характер миграции каждого компонента табачного дыма в открытых и закрытых атомсферных условиях, их влияния на процессы метаболизма и фотохимические превращения в разных климатических условиях.

Целью исследования явился количественный анализ нафталина и некоторых его производных (метил-, диметил-, триметилнафталины) на расстояниях 2,0 и 4,0 м от «активного курильщика» при температуре окружающей среды 18°C.

Материал и методы. Исследование относится к категории «следовые количества, внесенные человеком»

в интердециональном диапазоне». Указанный выбор опирается на то обстоятельство, что нафталин является фактором токсического характера, а не индивидуальной чувствительности [2].

Анализ проведен методом капиллярной хроматографии на хроматографе PPF-Millipor-Waters (США). Интегратор Data Modul730 (Waters), программа №4 - внутренняя нормализация, капиллярная кварцевая колонка (WCOT, 120,0мх0,35мм); неподвижная жидкая фаза DV-101; толщина покрытия 5,0 микрон. Дозирование пневматическое-парофазное, равновесие газовых фаз строго соблюдалось. Объем петли 20,0 мкл (Hamilton). Критерии разделения – 0,40. Использован «метод поддержки» (2,0% разброса) как в верхнем, так и нижнем диапазонах [1]. Калибровочные стандарты (внутренний, по групповой принадлежности) согласно YSO, метод А – «введено-найдено». Анализ повторялся согласно «точечному отбору» 6 раз для каждой зоны с интервалом 10 дней с целью очистки помещения [9,17].

Результаты обработаны на основе компьютерной программы SPSS.

Контейнерный (точечный, ГОСТ-Р-50021) отбор воздуха (1,0 м³) проведен по ГОСТ-30571, сперва до начала эксперимента (чистота воздушной среды), а потом на расстояниях 2,0 и 4,0 м от горящей сигареты Winston (из одной пачки, конденсирование по ГОСТ-5021) в закрытом помещении объемом 36,0 м³ (атмосферные условия ГОСТ-Н-30571) после второго «пасса». Применена обычная лабораторная курительная машина (ГОСТ-3308), сопротивление затяжки (ГОСТ ИСО-6565), диаметр сигареты (ГОСТ-30041) не учитывался. Измерения длины фильтра, ободковой бумаги, окурка не проводились. ГЖХ анализ выбран как наиболее информативный метод идентификации многокомпонентных образцов в режиме высокой воспроизводимости и чувствительности. Он соответствует уровню «эталонный – рядовой класса В» (образцовая лабораторная практика следовых количеств).

Результаты и их обсуждение. В таблице приведены усредненные величины содержания нафталина и его метиловых производных в 1,0 м³ воздуха на расстоянии 2,0 и 4,0 м от горящей сигареты.

Проведенные исследования показали, что спустя 180 сек. после второй затяжки сигаретный дым на расстоянии 2,0 м от горящей сигареты содержит нафталин

и его производные в форме метил-, диметил-, триметилнафталинов. Уровень диметилнафталина - 3,4±0,6 ppm оказался наиболее высоким и намного превышал уровень нафталина - 2,7±0,4 ppm, p<0,001, метилнафталина - 1,2±0,07 ppm, p<0,001 и триметилнафталина - 1,9±0,02 ppm, p<0,002. На расстоянии 4,0 м от источника в указанный отрезок времени в сигаретном дыме также идентифицированы нафталин и приведенные выше производные. Содержание диметилнафталина повторно оказалось наиболее высоким; на расстоянии 4,0 м от источника спустя 180 сек. после второй затяжки его уровень был равен 4,9±0,7 ppm, превышая уровень нафталина - 2,6±0,5 ppm, p<0,001. Уровень метилнафталина не превышал 1,1±0,08 ppm и был достоверно ниже уровня нафталина, p<0,001. Содержание триметилнафталина в табачном дыме на расстоянии 4,0 м от горящей сигареты оказалось выше уровня метилнафталина - 2,0±0,05 ppm, p<0,01 и оставалось значительно ниже уровня нафталина, p<0,001. Сравнительный анализ согласно фиксированным дистанциям показал, что спустя 180 сек. после второй затяжки, на расстояниях 2,0 и 4,0 м от горящей сигареты уровень нафталина практически одинаков, соответственно 2,7±0,4 ppm и 2,6±0,5 ppm, p<0,05. В отношении метилнафталина значимых изменений согласно дистанции также не отмечалось. На расстоянии 2,0 м от горящей сигареты уровень метилнафталина не превышал 1,2±0,07 ppm, в то время как на расстоянии 4,0 м соответствовал 1,1±0,08 ppm, различие недостоверно (p>0,05). Уровень диметилнафталина значительно увеличился. Спустя 180 сек. после второй затяжки его уровень на расстоянии 2,0 м от источника был равен 3,4±0,6 ppm, в то время как на расстоянии 4,0 м от горящей сигареты он достиг 4,9±0,7 ppm. Вариационно-статистический анализ подтверждает высокую достоверность увеличения, p<0,001. Уровень триметилнафталина на обеих дистанциях от источника оказался практически одинаковым. На расстояниях 2,0 и 4,0 м от горящей сигареты он не превышал 1,9±0,02 ppm и 2,0±0,05 ppm, соответственно, различие недостоверно (p>0,05).

Таким образом, на расстояниях 2,0 м и 4,0 м от источника спустя 180 сек. после вторичной затяжки, сигаретный дым содержит не только нафталин, но и следующие его производные: метил-, диметил- и триметилнафталины. Независимо от дистанции, в наибольшем количестве присутствует диметилнафталин. Его содержание превышает не только метил- и триметилпроизводные нафталина, но и непосредственно нафталина. Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что по мере

Таблица. Показатели уровня нафталина и его метиловых производных (ppm) на разных расстояниях от сигареты спустя 180 сек. после второго «пасса»

Расстояние, м	нафталин	метилнафталин	диметилнафталин	триметилнафталин
2,0	2,7±0,4	1,2±0,07	3,4±0,6	1,9±0,02
4,0	2,6±0,5	1,1±0,08	4,9±0,7	2,0±0,05

удаления от источника, увеличивается уровень только диметилнафталина. На различных расстояниях от источника содержание остальных вышеперечисленных компонентов не меняется. Согласно мнению В. Singer и соавт. [13], наличие нафталина и его метилпроизводных в табачном дыме (компонентов, которые самостоятельно в сигарете не присутствуют), по всей видимости, связано с терпеновыми предшественниками, а также термическим разложением изопреновых полиолефинов. Кроме пиролизических процессов значимую роль, по мнению Wang S. и соавт. [18], играют также фотохимические реакции. Указанное мнение согласуется с результатами других авторов [16], которые указывают на более высокую потенциальную токсичность «застоявшегося» сигаретного дыма в закрытом помещении по сравнению с дымом свежесжженной сигареты. Исследования в этом направлении продолжаются и опираясь на рекомендации EPA, ASTM, ГОСТ, способствуют объективному определению состояния атмосферы в открытых и закрытых помещениях, оценке степени риска, которому подвергается «пассивный курильщик».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гвишиани З. Загрязнение атмосферы продуктами табачного дыма. Автореф. дисс... 03.00.23. Тб.: 2005; 180.
2. Геленава Н. Продукты пиролиза табачного дыма. Автореф. дисс... 03.00.23. Тб.: 2005; 176.
3. Зурабашвили Д.З., Чантурия Н.Р., Капанадзе Л.Р. Хроматографический анализ отдельных токсических компонентов конденсата табачного дыма в биологических тканях. Мед. Новости Грузии 2010; 1(178): 31-34.
4. Криминалистическое исследование табачных изделий и их остатков. М.: Мин. юстиции и судебных экспертиз: 2000; 50.
5. Сигареты. Определение содержания влажного и несодержащего никотин сухого конденсата (смола) в дыме сигарет. М.: Межгос. Стандарт; 2002: 95.
6. Batterman S., Chin J., Jia C., Godwin C. Sources, concentrations, and risks of naphthalene in indoor and outdoor. University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-2029. USA.
7. Charles S., Batterman S., Yia C. Composition and emission of VOC in main-addict side stream smoke of research cigarettes. Atmos. Environ. 2007; 41: 5371-5384.
8. Charles S., Yia C., Batterman S., Godwin C. VOC and particulate emission from commercial cigarette. Envir. Sci. Technol. 2008; 42:1324-1331.
9. Chunrong J., Batterman S., A Critical Review of Naphthalene Sources and Exposures Relevant to Indoor and Outdoor Air. J. Environ Res. Public Health. 2011. August 28; 8 (8):2903-2933.
10. Guerrero P. A., Corsin R. L., Dichlorobenzene (p-DCB) and Naphthalene Adsorption to Clothing, Austin, Texas, USA, Indoor Air; 2011.
11. Holzer G., Oro Y., Bertsch W. Gas chromatographic-Mass Spectrometric evaluation of Exhaled Tobacco Smoke. Y. of Chromat. 1976; 126: 771-785.
12. Schmeltz Y. The chemistry of Tobacco and Tobacco Smoke. Plenum. Press New York. 1972: 48.
13. Singer B., Hodgson A., Guevarra K. Gas-phase organics in environmental tobacco smoke. Environ Sci. Technol. 2002; 36: 846-853.
14. Stanley K., Yamison D. Disease Control Priorities in Developing Countries. Oxford University Press 1993: 64.
15. Longue J. M., Mc Kone T. E., Sherman M. H., Singer B. C., Hazard assessment of chemical air contaminants measured in residences. J. Indoor Air. 2011; 21 (2): 920109
16. USEPA. Compendium Method TO-14A. Determination of Volatile Organic Compounds Air Using Specially Configured with Subsequent Analysis by gas Chromatography. Cincinnati, EPA. Washington. DC. USA, 2008: 47.
17. USEPA. Registration Eligibility Decision for Naphthalene. Washington DC. 2008: 36.
18. Wang S., Ang H., Tade M. Volatile organic compounds in indoor environment and photocatalytic oxidation. Envir. Ynt. 2007; 33:694-705.

SUMMARY

THE LEVEL OF NAPHTHALENE AND ITS DERIVATES IN TOBACCO SMOKE

Zurabashvili D., Parulava G., **Gvishiani Z.**,
Shanidze L., Garuchava M.

Center of Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi; Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport, Tbilisi, Georgia

The composition of cigarette smoke in spite of its tremendous complexity is relatively known, but little is known about the influence of Ecologic Factors (air flows, temperature, light) on the Migration Character of individual and specific components of Tobacco Smoke constantly in environmental atmosphere on different distance from burning cigarette. Oxidation in air, and photochemical reactions can produce many compounds which were not originally present in the Tobacco Smoke. Gas liquid Chromatography with high-resolution capillary column is applied. The tobacco smoke volume was taken and analyzed in the distance of 2,0 m and 4,0 m from burning cigarette. The content of naphthalene and its derivatives in the air samples was revealed. Our data show that distance of exposition from burning cigarette can change the structure and volume of each component of tobacco smoke. The studies are necessary in different direction. First, this phenomenon still needs to be explained. The second, it would be interesting to investigate the retention of tobacco smoke components in lung tissue, for a considerable time after the smoking process. The obtained data is very important from the point of ecological assessment of the environment and sensitivity to the components of tobacco smoke.

Keywords: tobacco-smoke, components, chromatography, ecological factors.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ НАФТАЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ТАБАЧНОМ ДЫМЕ

Зурабашвили Д.З., Парулава Г.К., **Гвишиани З.Н.**,
Шанидзе Л.А., Гаручава М.В.

*Центр психического здоровья и превенции наркомании;
Грузинский государственный учебный университет
физического воспитания и спорта, Тбилиси, Грузия*

Композиция сигаретного дыма хорошо изучена, однако, исследования по влиянию экологических факторов (температура, освещение, воздушные потоки) на характер миграции индивидуальных и специфических компонентов табачного дыма с учетом атмосферных условий на различных расстояниях от горящей сигареты малочисленны.

Целью исследования явился количественный анализ нафталина и некоторых его производных (метил-диметил-триметил нафталины) на расстояниях 2,0 и 4,0 м от «активного курильщика» при температуре окружающей среды 18°C.

Окислительные процессы в воздухе, а также фотохимические реакции продуцируют множество компонентов, которые самостоятельно не находятся в табачном изделии. Проведен газохроматографический анализ с использованием высокоэффективной капиллярной колонки. Табачный дым собран и исследован на расстояниях 2,0 и 4,0 м от горящей сигареты. Определен уровень нафталина и его производных. Полученные данные показали, что в зависимости от дистанции от горящей сигареты уровень диметилнафталина возрастает, а уровни нафталина, метил- и триметилнафталина остаются неизменными. Результаты исследования выявили характер миграции одного из токсических компонентов табачного дыма.

რეზიუმე

ნაფტალინის და მისი დერივატების დონე თამბაქოს კვამლში

დ. ზურაბაშვილი, გ. ფარულავა, **ზ. გვიშიანი**,
ლ. შანიძე, მ. გარუჩავა

ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკოლოგიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი; საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სახელმწიფო სასწავლო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

სიგარეტის კვამლში ნივთიერებათა კომპოზიცია კარგადაა ცნობილი, მაგრამ აშკარაა ისეთი კვლევების სიმცირე, რომელშიც ეს ნივთიერებები ეკოლოგიურ კონტექსტში კომპლექსურადაა განხილული, კერძოდ, ტემპერატურასთან, განათებასთან, ჰაერის ნაკადთან დამოკიდებულებაში. არანაკლებ საინტერესოა თამბაქოს კვამლის ინდივიდუალური და სპეციფიკური კომპონენტების მიგრაციის თვისებები განსხვავებულ ატმოსფერულ პირობებში ანთებული სიგარეტიდან სხვადასხვა მანძილზე. ჰაერზე ჟანგვითმა პროცესებმა და ფოტოქიმიურმა რეაქციებმა სიგარეტის კვამლში შეიძლება წარმოქმნან ისეთი ნივთიერებები, რომლებიც თამბაქოში არ მოიპოვება. მაღალეფექტური კაპილარული სვეტის გამოყენებით ჩატარებულ იქნა კვამლის გაზოქრომატოგრაფიული ანალიზი. თამბაქოს კვამლი შეგროვილ და გაანალიზებულ იქნა ანთებული სიგარეტიდან 2,0 და 4,0 მეტრ მანძილზე. განისაზღვრა ნაფტალინისა და მისი წარმონაქმნების დონე. კვლევის შედეგად მიღებულმა მონაცემებმა ცხადყო, რომ ანთებული სიგარეტიდან მანძილის ზრდის შესაბამისად იზრდება დიმეთილნაფტალინის დონე, ხოლო ნაფტალინის, მეთილ- და ტრიმეთილნაფტალინის დონე რჩება იგივე. ამრიგად, ჩატარებული კვლევა ადასტურებს სიგარეტის კვამლში ერთ-ერთი ტოქსიკური ნივთიერების - ნაფტალინის არსებობას და იძლევა წარმოდგენას მისი მიგრაციის ხასიათზე.

ALTERATION OF OXIDATIVE METABOLISM AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS UNDER THE INFLUENCE OF UVA RADIATION IN WOMEN OF DIFFERENT AGES

Berianidze K., Katsitadze A., Sanikidze T.

*Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venerology;
Department of Medical Physics and Biophysics, Georgia*

Ultra violet (UV) radiation represents 5% of the total solar radiation reaching the earth's surface, and is divided into two spectral regions: UVA (320–400 nm) and UVB (290–320 nm) constituting ~96% and ~4% of the full spectrum, respectively [20]. UV causes production of reactive oxygen species (ROS) in the skin, resulting in oxidative stress. It damages DNA, subsequently fixing mutations if the cell does not die or if the damage is not repaired before cell division. UV-induced ROS also damage proteins and lipids, altering cellular signaling and other essential cellular functions. UVR causes considerable damage to the skin, including photo aging, formation of skin cancer, and suppression of adaptive immunity: reductions of the proliferative response to activation in T cells, restricted diversity of their antibody repertoire in B cells [1], stimulation of antigen-specific T regulatory (Treg) cells [5]. However, UV also has some health benefits, as reviewed recently [13,14], but the evidence for this has been inconclusive. Numerous studies are devoted to establishing of the effect of UV on human health.

Purpose of the study was to investigate the oxidative metabolism and immunological parameters in blood in reproductive age menopausal women, after a course of UVA irradiation.

Material and methods. 20 women have been investigated: Group 1 - 10 menopausal women (aged 40-55 years) (menopause confirmed by 12 monthly amenorrhea [18], and Group 2 - 10 women of reproductive age (25-35 years old).

Women with various skin lesions caused by mechanical and thermal factors, infectious agents, suffering from liver disease, psoriasis, carcinogenesis, predisposed to a violation of pigmentation were excluded from the study.

In order to study influence of UV rays on oxidative metabolism and immunological parameters women were exposed to radiation with wave length 320-400 nm for 5-10 minutes per session in the solarium for the period of 3 months (6 days per month).

Parameters of oxidative metabolism - activity of red blood cells (RBC) antioxidant enzymes catalase (CAT) and superoxidismutase (SOD) were studied by spectrophotometric method on the EPR spectrometer RE-1307 (Russia); reactive oxygen (O_2^-) and lipid (LOO $'$) free radicals content in whole blood were studied by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) methods with use of specific spin-traps -

5,5-Dimethyl-1-Pyrroline-N-Oxide (DMPO) and α -phenyl-N-tert-butyl nitron (PBN) (SIGMA).

Cytokine balance - IFN- α , IL-2, IL-10 cytokines content - in blood was studied by immunoenzymatic assay ELISA on the immunoenzymatic analyzer "Awarnes" with WIKI reagents.

The study protocol has been approved by the Ethical Committee of the Tbilisi State Medical University.

Statistical analysis of the results was performed using software package SPSS (version 20.0). The difference between the values of the parameters evaluated criteria STUDENT-and statistical significance was determined by P values <0.05.

Results and their discussion. Results of the study of oxidative metabolism parameters are shown in Table 1. As follows from the results, the values of blood redox initial parameters did not significantly differ between females of reproductive and menopausal age (Table 1). After the course of UVA irradiation in menopausal women catalase activity increased by 20%, SOD activity – by 24% compared to initial values; EPR signal of spintrapped lipoperoxide radicals was also detected. These data indicate to the disorder of redox-balance in menopausal women after solarium procedures. After a course of UV irradiation in women of reproductive age parameters of oxidative metabolism statistically did not change from baseline values.

Results of the study parameters of cytokine balance are shown in Table 2. As follows from the results, the values of blood immunological parameters did not changed significantly under the influence of UVA radiation in women of reproductive and menopausal ages and did not differ from the normal range of values. The exception was IL-10 content, which increased sharply by 93% (but did not differ from the normal range of values) after the UV procedure in women of reproductive age and remained almost unchanged in menopausal women.

Disorders of redox-balance may result from increased production of reactive oxygen species and/or reduction in activity of antioxidants. The antioxidant enzymes (Cat, SOD) form the primary defense system against reactive species and oxidative stress [9,11]. SOD converts superoxide (O_2^-) to hydrogen peroxide (H_2O_2), and its isoform (CuZnSOD) has been identified in RBCs [23]. Catalase converts H_2O_2 to water and oxygen and is present in all aerobic cells, with the highest levels in the liver, kidneys and RBC [8].

Table 1. Parameters of blood oxidative metabolism in women of different age before and after UV radiation

Parameters		Women in reproductive age (25-35 y.)	Women in menopause (40-55 y.)
Cat Act/mg. protein	Before	13,43±5,3	17,8±2,7
	After	16,25±4,8	38,41±12,3*
SOD Act/mg. Protein	Before	14,81±2,3	18,93±1,8
	After	15,54±2,5	24,32±1,5*
LOO mm/mg	Before	0	0
	After	0	1,5±0,2
O ₂ mm/mg	Before	0	0
	After	0	0

* - $p < 0,05$ - statistical significance between parameters in women of reproductive age and in menopause

Table 2. Cytokine balance in women of different age before and after UV radiation

Parameters		Women in reproductive age (25-35y)	Women in menopause (40-55 y.)	Control
IL2	Before	5,5±3,7	0,6±0,2	0-10 pg/ml
	After	5,0±2,5	0,7±0,3	
IFN α	Before	0,9±0,2	0,25±0,08	0-5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$
	After	0,9±0,3	0,30±0,05	
IL10	Before	8,30±4,3	0,85±0,05	0-31 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$
	After	16±0,35*	1,1±0,2	

* - $p < 0,05$ - statistical significance before and after UV procedures;

the range of values accepted as the norm (according the data of the Laboratory tests were conducted)

UVA radiation is now recognized as a class I carcinogen [17] and is suspected to play a significant role in the induction of melanoma [19]. Numerous attempts have been made over the past two decades to delineate the molecular effects of UVA radiation on cellular DNA, with an emphasis on the putative role of reactive oxygen species (ROS), which are generated mostly by endogenous photosensitizers, according to their so-called "photodynamic effects" [7]. It was shown that UVA irradiation might induce liberation of NO from the skin's biologically significant chemical stores [20]. Although studies have shown that UV-induced photolysis of NO may have a similar effect as superoxide-induced peroxynitrite formation [13], resulting nitrosylated DNA damage and inhibition of skin fibroblast proliferation [6,18]. These processes contribute to skin aging. It is estimated that the UV radiation-induced skin lesions significantly depend on the type of skin (photo tip) and patient's age [2].

UV-radiation induces skin cancer not only by genetic mutations [21] pathway, but also UV-induced suppression of cell-mediated immunity is well established in photocarcinogenesis [4]. It was suggested that tumor development and growth are controlled by UV-induced regulatory T cells and/or by skewing immunity toward Th2-type responses. This concept was supported by findings showing increased IL-10 production after UV irradiation [1,3]. The experimental data indicate the importance of IL-10 for the inhibition of antitumor immune responses during photocarcinogenesis

and allow for the development of new strategies for the immunotherapy of skin cancer such as topical application of IL-10 inhibitors [16]. It was also demonstrated that UVA-induced up-regulation of the expression of TNF- α , IL-1 β and IL-10; the antioxidant β -carotene prevented overexpression of these cytokines. The results suggest that oxidative stress may have an early intermediate effect in UVA induction of cytokine expression in human keratinocytes *in vitro* [14].

Thus based on an analysis of literature data we can conclude that UVA radiation has pro-oxidant activity, which can cause disturbances in expression of cytokines and increase in production of IL-10, which be considered as a risk factor of skin cancer. The results of our own studies indicate disorder of redox-balance in menopausal women after solarium procedures. Statistically in women of reproductive age parameters of oxidative metabolism did not change significantly. Analysis of the balance of cytokines after the UV procedure showed an increase in the content of IL-10 in women of reproductive age and remained almost unchanged in menopausal women.

It was found that UVA rays cause a particularly strong influence on the oxidative metabolism in the menopausal women (according the Glogaus international classification this group of women begin to express photo aging symptoms). At the same time it should be noted that increase of IL-10

blood levels in women of reproductive age (considering its immunosuppressing activity) represents an additional risk of cancerogenesis. Based on the study results, we recommend avoiding UV (including UVA) radiation procedures to women of both reproductive and menopausal ages.

REFERENCES

1. Araneo B A, T Dowell, H B Moon and R A Daynes. Regulation of murine lymphokine production in vivo. Ultraviolet radiation exposure depresses IL-2 and enhances IL-4 production by T cells through an IL-1-dependent mechanism. *J Immunol.* 1989 Sep 15;143(6):1737-44.
2. Baumann L. *Cosmetic dermatology.* New York: McGraw-Hill; 2002: 226-229.
3. Beissert, S., Hosoi J., Kühn R., Rajewsky K., Müller W., Granstein R.D. Impaired immunosuppressive response to ultraviolet radiation in interleukin-10-deficient mice. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107: 553-557.
4. Beissert, S, Schwarz, T: Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999 4:61-64
5. Bennett M.F., Robinson M.K., Baron E.D., Cooper K.D. Skin Immune Systems and Inflammation: Protector of the Skin or Promoter of Aging? *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 2008; 13: 15-19.
6. Bickers D.R., Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 2565-25752.
7. Cadet J., Douki T., Sage E. Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *Mutat Res.* 2005; 571:3-17.
8. Chen M., Zhang G., Yi M., Chen X., Li J., Xie H., Chen X. Effect of UVA irradiation on proliferation and NO/iNOS system of human skin fibroblast. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009; 34(8):705-11.
9. Deisseroth A., Dounce A.L. Catalase: physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role. *Physiol Rev.* 1970;50:319-75.
10. Hart Prue H., Gorman Sh., Finlay-Jones J.J. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nature Reviews Immunology* 2011;11: 584-596.
11. Ghissassi F, Baan R, Straif K. et al. A review of human carcinogens - part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009; 10:51-2.
12. Gordon-Thomson C, Gupta R, Tongkao-on W. et al. 1-alpha,25 Dihydroxyvitamin D-3 enhances cellular defences against UV-induced oxidative and other forms of DNA damage in skin. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11:1837-1847.
13. Halliday G.M, Byrne S.N. An Unexpected Role: UVA-Induced Release of Nitric Oxide from Skin May Have Unexpected Health Benefits. *Journal of Investigative Dermatology* 2014; 134: 1791-1794.
14. Juzeniene A, Brekke P, Dahlback A. et al. Solar radiation and human health. *Rep Prog Phys.* 2011; 74: 66701.
15. Li An, Guo-Qing Dong, Qian Gao, Ying Zhang, Li-Wen Hu, Jing-Hai Li. Effects of UVA on TNF- α , IL-1 β , and IL-10 expression levels in human keratinocytes and intervention studies with an antioxidant and a JNK inhibitor. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2010; 26(1): 28-35.
16. Loser K., Apelt J., Voskort M., Mohaupt M., Balkow S., Chwarz T., Grabbe S., Beissert S. IL-10 Controls Ultraviolet-Induced Carcinogenesis in Mice. *The Journal of Immunology* 2007; 179(1): 365-371.
17. Min W., Liu X., Qian Q., Lin B., Wu D., Wang M., Ahmad I., Yusuf N., Luo D. Effects of baicalin against UVA-induced photoaging in skin fibroblasts. *Am J Chin Med.* 2014; 42(3):709-27.
18. Mitchell D.L., Fernandez A.A., Nairn R.S. et al. Ultraviolet A does not induce melanomas in a Xiphophorus hybrid fish model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:9329-34.
19. Mowbray S., McLintock R., Weerakoon N., Lomatschinsky S., Rossi A., Weller R. Enzyme-Independent NO Stores in Human Skin: Quantification and Influence of UV Radiation. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 834-842.
20. Sarasin A. The molecular pathways of ultraviolet-induced carcinogenesis. *Mutat Res.* 1999; 428: 5-10.
21. Wikonkal, NM, Brash, DE: Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc.*, 1999 4:6-10
22. *Women Health:* 2006; 23.
23. Wondrak G.T., Roberts M.J., Cervantes-Laurean D., Jacobson M.K., Jacobson E.L. Proteins of the extracellular matrix are sensitizers of photo-oxidative stress in human skin cells. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 578-586.

SUMMARY

ALTERATION OF OXIDATIVE METABOLISM AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS UNDER THE INFLUENCE OF UVA RADIATION IN WOMEN OF DIFFERENT AGES

Berianidze K., Katsitadze A., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venerology; Department of Medical Physics and Biophysics, Georgia

Purpose of study was to investigate the alteration of oxidative and immunological metabolism in blood of reproductive and menopausal age women after UVA irradiation.

Women of two groups (1 - menopausal, 2 – reproductive age) were exposed to radiation with wave length 320-400 nm for 5-10 minutes per session in the solarium for the period of 3 months (6 days per month).. Parameters of oxidative metabolism - activity of red blood cells (RBC), antioxidant enzymes catalase (CAT) and superoxididismutase (SOD) were studied by spectrophotometric method;

reactive oxygen (O_2^-) and lipid (LOO^\cdot) free radicals content in whole blood were studied by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) methods with use of specific spin-traps - 5,5-Dimethyl-1-Pyrroline-N-Oxide (DMPO) and α -phenyl-N-tert-butyl nitron (PBN) (SIGMA).

Parameters of immunological metabolism - IFN- α , IL-2, IL-10 cytokines content in blood were studied by immunoenzymatic assay ELISA.

The study protocol has been approved by the Ethical Committee of the Tbilisi State Medical University.

After the course of UVA irradiation in menopausal women CAT activity increased by 20%, SOD - by 24%, and EPR signal of spin trapped lipoperoxide radicals was detected. No alterations in blood redox-balance were detected in women of reproductive age. Values of blood immunological parameters in menopausal women were not changed under the influence of UV radiation; in women of reproductive age IL-10 content increase by 93% (within a normal value range) was revealed.

Research results have shown that UVA rays cause a particularly significant influence on the oxidative metabolism in the women of menopausal age. Increase of IL-10 blood levels in women of reproductive age (considering its immunosuppressing activity) represents an additional risk of cancerogenesis. Based on the study results, we recommend avoiding UV (including UVA) radiation procedures to women of both reproductive and menopausal ages.

Keywords: Ultraviolet (UVA) radiation, oxidative stress, immunological metabolism, menopausal women, reproductive women.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО И ИММУННОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ А ЛУЧЕЙ

Берианидзе К.М., Кацитадзе А.Г., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент кожных и венерических заболеваний; департамент биофизики и медицинской физики, Грузия

Целью исследования явилось изучение окислительного и иммунного метаболизма в крови женщин репродуктивного и менопаузального возраста после курса облучения в солярии (УФА лучи).

Женщины менопаузального (I группа) и репродуктивного возраста (II группа) на протяжении 3 месяцев

подвергались 5-10-минутному облучению в солярии волнами длиной 320-400 нм в течение 6 дней в месяц. Параметры окислительного метаболизма - активность антиоксидантных ферментов эритроцитов - каталазы (CAT) и супероксиддисмутазы (СОД), содержание реактивных радикалов кислорода и липидов в крови определяли методами спектрофотометрии и электронного парамагнитного резонанса.

Параметры иммунного метаболизма - содержание цитокинов (IFN- α , IL-2, IL-10) в крови определяли иммуноферментным методом.

У женщин в менопаузе после курса УФА облучения активность каталазы увеличилась на 20%, активность СОД - на 24% по сравнению с исходными значениями, зарегистрировано появление липопероксирадикалов. В крови женщин репродуктивного возраста изменения редокс-баланса крови не регистрировались. Под влиянием УФА параметры иммунного метаболизма крови женщин менопаузального возраста не изменялись, у женщин репродуктивного возраста выявлено увеличение содержания IL-10 в крови на 93%.

Результаты исследования свидетельствуют об изменении редокс-баланса в крови женщин в менопаузальном возрасте и увеличении содержания IL-10 в репродуктивном возрасте.

რეზიუმე

ოქსიდაციური მეტაბოლიზმისა და იმუნური პარამეტრების ცვლილება ულტრაიისფერი A სხივების ზემოქმედებით სხვადასხვა ასაკის ქალებში

კ. ბერიანიძე, ა. კაციტაძე, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კანის და ვენეროლოგიური დაავადებების დეპარტამენტი, სამედიცინო ფიზიკისა და ბიოფიზიკის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქანგვითი მეტაბოლიზმის და იმუნური პარამეტრების შეფასება რეპროდუქციული და კლიმაქსური პერიოდის ქალების სისხლში ულტრაიისფერი A სხივებით (UVA) ზემოქმედების შემდეგ.

კლიმაქსური პერიოდის (I ჯგუფი) და რეპროდუქციული ასაკის (II ჯგუფი) ქალები 3 თვის განმავლობაში სხივდებოდნენ სოლარიუმში, თვეში 6 დღე, ტალღის სიგრძით 320-400 ნმ, დასხივების ხანგრძლივობა - 5-10 წთ. ქალების სისხლში შესწავლილია ქანგვითი მეტაბოლიზმის პარამეტრები - ერითროციტების ანტიოქსიდაციური ფერმენტების - კატალაზას

და სუპეროქსიდდისმუტაზას (სოდ) აქტივობა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით და რეაქტიული ჟანგბადის და ლიპიდების რადიკალების შემცველობა ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდით. შესწავლილია, აგრეთვე, სისხლის იმუნური მეტაბოლიზმის პარამეტრები - ციტოკინების (IFN- α , IL-2, IL-10) შემცველობა (იმუნოფერმენტული მეთოდით).

კლიმაქსური პერიოდის ქალებში UVA სხივების

ზემოქმედებით კატალაზას აქტივობა გაიზარდა 20%-ით, სოდ-ის აქტივობა - 24%-ით, სისხლში გამოვლენილია ლიპოპეროქსიდრადიკალების მატება. რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ეს მანევრებლები მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა, საწყის დონესთან შედარებით. კლიმაქსური ასაკის ქალებში UVA ზემოქმედების შემდეგ იმუნური მანევრებლების ცვლილებები არ გამოვლინდა, რეპროდუქციულ ასაკში გამოვლინდა IL-10-ის შემცველობის ზრდა (93%-ით).

* * *