

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 4 (313) Апрель 2021

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 4 (313) 2021

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, 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.

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,
Международной академии наук, индустрии, образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания, Тамар Зерекидзе,
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Димитрий
Кордзаиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе,
Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

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, IV этаж, комната 408
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@geomednews.com; nikopir@geomednews.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; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

EDITOR IN CHIEF

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR

Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,
Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Tamar Doliashvili, Ketevan Ebralidze,
Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze,
Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze,
Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina
Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili,
Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
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. Литературный источник приводится на языке оригинала. 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, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

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. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის 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. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

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:

Rahardjo H.E., Ückert S., Maerker V., Bannowsky A., Kuczyk M.A., Kedia G.T. STIMULATION OF THE CYCLIC AMP/GMP SIGNALLING ENHANCES THE RELAXATION OF ISOLATED HUMAN DETRUSOR SMOOTH MUSCLE ACHIEVED BY PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS	7
Styopushkin S., Chaikovskiy V., Chernylovskiy V., Sokolenko R., Bondarenko D. POSTOPERATIVE HEMORRHAGE AS A COMPLICATION OF A PARTIAL NEPHRECTOMY: FREQUENCY, FEATURES AND MANAGEMENT.....	12
Бурьянов А.А., Лыходий В.В., Задниченко М.А., Соболевский Ю.Л., Пшеничный Т.Е. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ КОРНЯ МЕДИАЛЬНОГО МЕНИСКА	20
Чернооков А.И., Рамишвили В.Ш., Долгов С.И., Николаев А.М., Атаян А.А., Белых Е.Н. СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ ЭНДОВАЗАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.....	26
Babaskin D., Litvinova T., Babaskina L., Krylova O., Savinova O., Winter E. EFFECT OF ELECTRO- AND ULTRAPHONOPHORESIS OF THE PHYTOCOMPLEX ON MICROCIRCULATORY AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH KNEE JOINT OSTEOARTHRITIS	34
Japaridze Sh., Lomidze L., Nakhutsrishvili I., Davituliani V., Kekelidze I. APPLICATION OF ANTIBIOTIC-CONTAINING EAR DROPS IN TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA.....	41
Sevbitov A., Emelina E., Khvatov I., Emelina G., Timoshin A., Yablokova N. EFFECT OF SMOKING STEAM COCKTAILS ON THE HARD TISSUES OF THE ORAL CAVITY	44
Borysenko A., Dudnikova M. CLINICAL RATIONALE OF CHOOSING A TOOTH-BLEACHING AGENT	48
Kladnichkin I., Ivanov S., Bekreev V., Salata A., Trufanov V. METHODOLOGY FOR CONSISTENT COPYING OF THE OVERDENTURE RESTORATION PARAMETERS FOR DENTAL IMPLANT PROSTHESIS IN THE TREATMENT OF TOTAL EDENTIA.....	51
Гоциридзе К.Э., Кинтрая Н.П., Гогия Т.Э., Надареишвили Л.Н. ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ РОЛЬ В ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ.....	57
Sirko A., Mizyakina K., Chekha K. POST-TRAUMATIC HEADACHE. CURRENT VIEWS ON PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND CLINICAL SPECIFICS (REVIEW)	60
Fedorenko S., Onopriienko I., Vitomskiy V., Vitomska M., Kovelska A. INFLUENCE OF A PSYCHOTYPE OF A PATIENT WITH MUSCULOSKELETAL DISORDER ON THE DEGREE OF WORK DISABILITY.....	66
Krylov A., Khorobrykh T., Petrovskaya A., Khmyrova S., Agadzhyanov V., Khusainova N. ROLE OF THROMBODYNAMICS GLOBAL COAGULATION TEST IN IMPROVING TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION AT A COVID-19 HOSPITAL	72
Petrov V., Molozhavenko E., Ivashina E., Sozonov A., Baksheev E. LASER THERMAL ABLATION OF BENIGN THYROID NODULES AS AN EFFECTIVE, SAFE AND MINIMALLY INVASIVE METHOD FOR TREATING NODULAR GOITER (REVIEW)	79
Gavrtsyuk V., Merenkova I., Vlasova N., Vychenko O. CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH THE RISK OF PULMONARY SARCOIDOSIS RELAPSE	84
Дорош Д.Н., Лядова Т.И., Волобуева О.В., Попов Н.Н., Сорокина О.Г., Огнивенко Е.В. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ВИЧ.....	89

Ivakhniuk T., Ivakhniuk Yu. INTESTINAL MICROBIOTA IN ALZHEIMER'S DISEASE	94
Lazashvili T., Silagadze T., Kapetivadze V., Tabukashvili R., Maglapheridze Z., Kuparadze M. ACTION OF SIMVASTATIN IN IMPROVING COGNITIVE FUNCTIONS IN VASCULAR DEMENTIA.....	98
Kolinko L., Shlykova O., Izmailova O., Vesnina L., Kaidashev I. SIRT1 CONTRIBUTES TO POLARIZATION OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES BY INCREASING STAT6 EXPRESSION IN YOUNG PEOPLE WITH OVERWEIGHT AND LOW-RISK OBESITY	102
Акимов М.А., Политова А.С., Пекарский С.П., Коваленко В.В., Телефонко Б.М. ПСИХИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО КАК ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КРИТЕРИЙ ОГРАНИЧЕННОЙ ВМЕНЯЕМОСТИ	113
Жармаханова Г.М., Сырлыбаева Л.М., Кононец В.И., Нурбаулина Э.Б., Байкадамова Л.И. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДУРИИ (ОБЗОР)	118
Zhvania M., Kvezereli-Kopadze M., Kutubidze T., Kapanadze N., Gordeladze M., Iakobashvili A., Nakhutsrishvili E. COVID-19 AND CHILDREN: COMPLICATIONS AND LATE OUTCOMES.....	124
Tukhtiyeva N., Dossanov B., Sakalouski A., Syzdykbayev M., Zhunussov Y. METHODS OF TREATMENT OF LEGG - CALVÉ - PERTHES DISEASE (REVIEW)	127
Shengelia M., Burjanadze G., Koshoridze M., Kuchukashvili Z., Koshoridze N. STRESS-AFFECTED Akt/mTOR PATHWAY UPREGULATED BY LONG-TERM CREATINE INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION.....	134
Morar I., Ivashchuk A., Bodyaka V., Domanchuk T., Antoniv A. FEATURES OF GRANULATION TISSUE MORPHOLOGY AROUND THE NET ALLOTRANSPLANT WHEN APPLYING POSTOPERATIVE RADIATION THERAPY	139
Харисова Н.М., Смирнова Л.М., Кузьмин А.Ф., Рыспаева Г.К., Лепесбаева Г.А. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	146
Nikolaishvili M., Nanobashvili Z., Mitagvaria N. RADON HORMESIS IN EPILEPTIC PATHOGENESIS AND PREDICTORS OF OXIDATIVE STRESS.....	152
Ходели Н.Г., Чхаидзе З.А., Шенгелия О.С., Сонгулашвили Д.П., Инаури Н.А. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРФУЗИОННОГО ПОТОКА НАСОСОВ КРОВИ.....	158
Гнатюк М.С., Татарчук Л.В., Крицак М.Ю., Коноваленко С.О., Слабый О.Б., Монастырская Н.Я. МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ СЕМЕННИКОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МАЛОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	163
Goncharuk O., Savosko S., Petriv T., Medvediev V., Tymbaliuk V. QUANTITATIVE HISTOLOGICAL ASSESSMENT OF SKELETAL MUSCLE HYPOTROPHY AFTER NEUROTOMY AND SCIATIC NERVE REPAIR IN RATS	169
Sharashenidze T., Shvelidze Kh., Tsimakuridze M., Turabelidze-Robaqidze S., Buleishvili M., Sanikidze T. ROLE OF β -ADRENOCEPTORS IN REGULATION OF ERYTHROCYTES' RHEOLOGICAL FUNCTIONS (REVIEW)	173
Afanasieva M., Stoianov M., Kuli-Ivanchenko K., Ivanchenko A., Shotova-Nikolenko A. VACCINATION: STATE-IMPLEMENTED MEDICO-SOCIAL AND LEGAL MEASURES.....	176
Булеца С.Б., Заборовский В.В., Менджул М.В., Пирого И.С., Тымчак В.В., Стойка А.В. ПРАВОВАЯ ЗАЩИТА И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В МЕДИЦИНЕ	180
Осмолян В.А., Домбровская Е.Н., Хорошенко О.В. УЧАСТИЕ ВРАЧА В ДОПРОСЕ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНЕГО ЛИЦА КАК ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ ПРАВОВАЯ НОРМА В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ	186

STIMULATION OF THE CYCLIC AMP/GMP SIGNALLING ENHANCES
THE RELAXATION OF ISOLATED HUMAN DETRUSOR SMOOTH MUSCLE
ACHIEVED BY PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

¹Rahardjo H.E., ²Ückert S., ³Maerker V., ⁴Bannowsky A., ²Kuczyk M.A., ^{2,5}Kedia G.T.

¹University of Indonesia, School of Medicine, Cipto Mangunkusumo Hospital, Department of Urology, Jakarta, Indonesia; ²Hannover Medical School, Division of Surgery, Department of Urology & Urological Oncology; ³University Hospital Eppendorf, Department of Forensic Psychiatry, Institute for Sex Research, Hamburg; ⁴Imland Hospital GmbH, Department of Urology, Rendsburg; ⁵DLAKOVERE GmbH, Friederikenstift Lutheran Hospital, Department of Urology, Hannover, Germany

The urinary bladder collects urine excreted from the kidneys before it is disposed by urination. During the filling phase, the intravesical pressure should remain constantly low in order to ensure continuous flow of urine from the kidneys into the bladder and to prevent vesico-ureteral reflux. The maintenance of bladder pressure is achieved by elastic properties of the bladder wall alongside with the activation of efferent neuronal pathways resulting in an inhibition of the contraction of detrusor smooth musculature [1]. One of the mechanism in bladder relaxation is an increase in the local production of the cyclic nucleotide monophosphates cyclic AMP and cyclic GMP brought about by the activation of adenylyl cyclase (AC) or the nitric oxide synthase (NOS)/guanylyl cyclase, respectively. Intracellular levels of cyclic AMP and cyclic GMP are regulated by phosphodiesterase (PDE) enzymes, known to degrade cyclic nucleotides by hydrolytic cleavage of the 3'-ribose-phosphate bond, thereby terminating the biological activities of the molecules [2]. Due to their central role in the control of intracellular signalling pathways and the considerable variations seen in the expression of PDE isoenzymes in different tissues of the human body, PDEs have become an attractive target for drug development. Since the inhibition of PDE is linked to the relaxation of vascular and non-vascular smooth musculature in several organs, including those of the male and female urinary and genital tract, PDE inhibition has become an option to effectively treat male erectile dysfunction (ED) and also lower urinary tract symptomatology (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH) [3,4]. The use of PDE inhibitors to target urinary stone disease/ureteral colic, Peyronie's Disease and premature ejaculation is still being considered [5-7]. With regard to the human detrusor, Truss et al. (1996), who applied various biochemical methods, were the first to report the activities of the PDE isoenzymes PDE1, PDE2, PDE3, PDE4 and PDE5 [8]. They also demonstrated relaxant responses of human detrusor strip preparations contracted by the muscarinic agonist carbachol to the non-selective PDE inhibitor papaverine and vinpocetine, a compound known to selectively inhibit the activity of the PDE1 (cyclic AMP/cyclic GMP PDE, dependent upon Ca²⁺/calmodulin), these effects were accompanied by an increase in tissue levels of both cyclic AMP and cyclic GMP [9]. Later, by means of immunohistochemistry, the expression of PDE1, PDE3 (cyclic AMP PDE, inhibited by cyclic GMP) and PDE4 (cyclic AMP-specific PDE) was demonstrated in the smooth musculature of the human detrusor, immunolabelling for PDE5 (cyclic GMP-specific PDE) was evident in smooth muscle fibers and also localized in the endothelium and smooth muscle cells of vesicular deferential arteries [10]. Initial clinical data have revealed that the PDE1 inhibitor vinpocetine

had beneficial effects in a cohort of patients presenting with urgency and urge incontinence, triggered by detrusor overactivity during bladder filling, who had failed standard pharmacological therapy with anti-muscarinic drugs [11]. Since the pharmacological enhancement of the activity of cyclic AMP/GMP pathways offers a promising strategy to modulate in a selective manner the function of the urinary bladder, the present study aimed to evaluate further the mechanism of action of selective PDE inhibitors on isolated human detrusor smooth musculature.

Material and methods. Tissue source

In accordance with the regulations of the Ethics Committee of the Hannover Medical School (Hannover, Germany), human detrusor smooth musculature was obtained from patients undergoing surgery for pelvic malignancies (cancerous lesions of the urinary bladder). Macroscopically normal, non-tumorous tissue was excised from the bladder dome or lateral walls and immediately placed in a chilled (+4°C) tissue preserving solution (CUSTODIOL, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach, Germany).

Tissue bath studies. Square-shaped strip preparations of human detrusor smooth muscle were mounted to a tissue bath system (IOA 5306, Föhr Medical Instruments GmbH, Seeheim, Germany) under standard conditions and challenged with acetylcholine (1 µM). After a stable contraction had been achieved, vinpocetine (PDE1 inhibitor), rolipram (PDE4 inhibitor), MY 5445 and sildenafil (PDE5 inhibitors) were added to the bath chambers (three concentrations each; 0.1 µM, 1 µM, and 10 µM) and the isometric responses recorded using a MacLabÔ System (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australia). The effects of said drugs following pre-exposure (for 5 min) of the tissue to a threshold concentration (0.02 µM) of the NO donor drug sodium nitroprusside (SNP, known to stimulate the activity of the cyclic GMP-producing enzyme guanylyl cyclase) or forskolin (a bacterial metabolite known to stimulate the activity of the cyclic AMP-producing enzyme adenylyl cyclase) were also examined on the tonic contraction brought about by acetylcholine. In the study, forskolin, SNP and the non-specific PDE inhibitor papaverine (0.01 µM - 100 µM) were used as reference compounds. For statistical analysis, the Student's t-test was used. A probability (p) value of less than 0.05 was considered statistically significant. The non-specific reversion of tension as a function of time was subtracted from the registrations.

Chemicals. Rolipram (Ro 20-1724) and MY 5445 were obtained from BIOMOL (Plymouth, PA, USA), acetylcholine, forskolin, papaverine and SNP from Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA), sildenafil citrate was supplied by NicOx S.A. (Sophia Antipolis, France), research quantities of vinpocetine

were generously provided by Gedeon Richter Pharmaceutical Co. (Budapest, Hungary). All other laboratory chemicals were purchased either from Merck KG (Darmstadt, Germany) or Mallinckrodt-Baker BV (Deventer, The Netherlands).

Results and discussion. The cumulative addition of the adenylyl cyclase activator forskolin or NO donor drug SNP (0.01 μ M - 100 μ M) resulted in a pronounced dose-dependent reversion of the tension induced by acetylcholine (1 μ M) of the detrusor smooth muscle strip preparations. Relaxation effects were registered starting at a concentration of 0.1 μ M (SNP: -20%) or 1 μ M (forskolin: -25%), respectively (Fig. 1A). The reversion of tension induced by vinpocetine, rolipram and MY 5445 in a concentration of 10 μ M was significantly different from the effects exerted by the lowest drug concentration applied (0.1 μ M) ($p \leq 0.05$, Student's t test). However, only marginal responses of the detrusor smooth musculature to the addition of the PDE inhibitors were registered. The reversion of tension measured was in a range between -12% (vinpocetine/sildenafil) to -19%/-20% (rolipram, MY 5445) (papaverine: -22%, Fig. 1B).

At the highest concentration applied (10 μ M), sildenafil

failed to induce a reversion of tension that was significantly different from effect exerted by the lowest concentration of the drug. Pre-exposure for 5 min of the detrusor smooth muscle preparations challenged by acetylcholine (1 μ M) to 0.02 μ M of SNP or forskolin prior to the addition of vinpocetine resulted in a significant increase of the maximum reversion of tension to -40% and -35%, respectively, and also ameliorated the efficacy of the drug at concentrations of 0.1 μ M and 1 μ M. Similar effects were observed for the PDE4 inhibitor rolipram. After pre-exposure to forskolin, rolipram also induced a more pronounced reversion of tension (-50%). The maximum reversion of tension produced by the PDE5 inhibitor MY 5445 in response to preincubation with SNP was increased to -45%. In contrast, a threshold concentration of SNP did not significantly affect the maximum reversion of tension brought about by sildenafil (-12% vs. -19%) but added positively to the in vitro potency (concentration causing a noticeable effect regardless of the magnitude of the effect) of the PDE5 inhibitor. Out of the PDE inhibitors investigated, only rolipram reached an EC_{50} -value. The results are displayed in Fig. 2 (A-D).

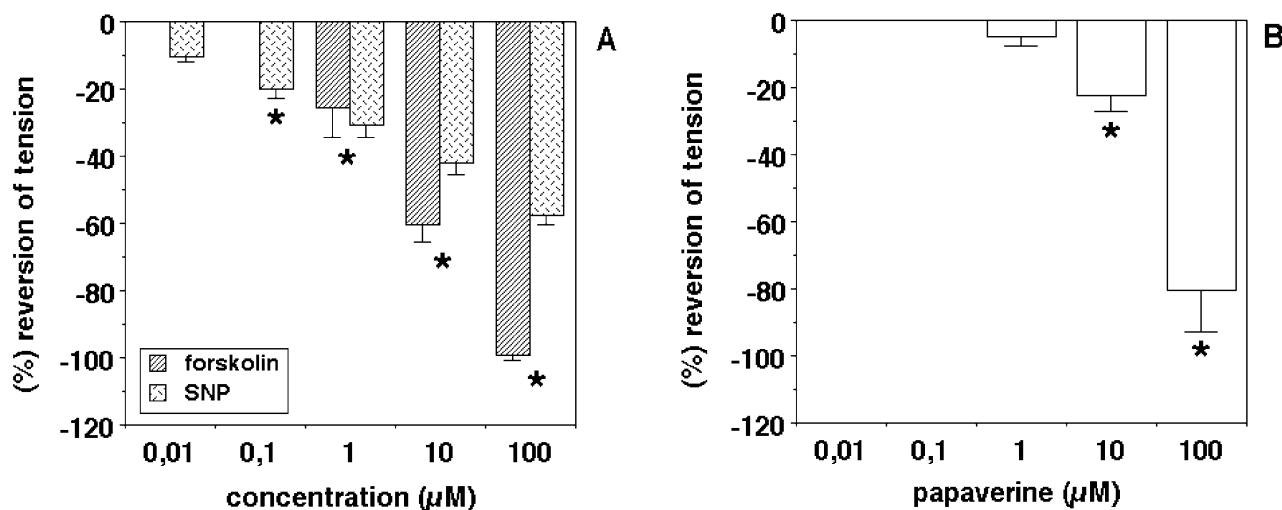
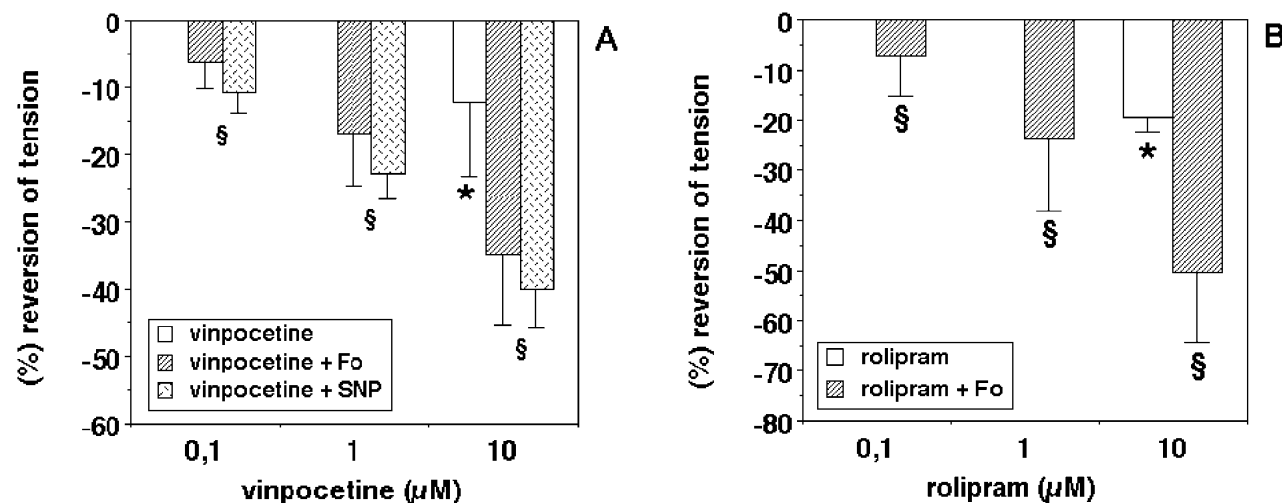


Fig. 1 (A and B). Reversion of the tension induced by acetylcholine (1 μ M) of isolated strip preparations of human detrusor smooth muscle in response to the cumulative addition of the adenylyl cyclase activator forskolin, nitric oxide (NO) donor sodium nitroprusside (SNP) (A) and non-specific phosphodiesterase inhibitor papaverine (B) (10 nM - 100 μ M, each).

Asterisk indicates that the relaxation observed at a respective concentration is significantly different from the tissue response elicited by the lowest drug concentration used. $n=6-8$ tissue strips originating from at least two different subjects were used to generate a dose-response curve



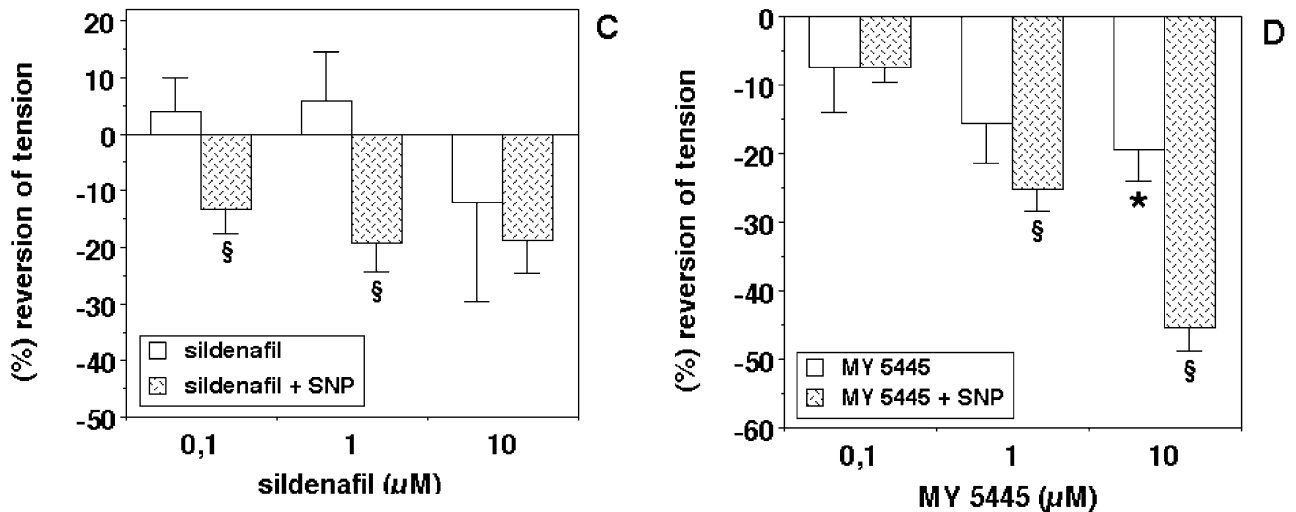


Fig. 2 (A-D). Reversion of the tension induced by acetylcholine (1 μM) of isolated human detrusor smooth muscle in response to three different concentrations (0.1 μM, 1 μM, 10 μM) the PDE1-I vinpocetine (A), PDE4-I rolipram (B), and the PDE5-Is sildenafil citrate (C) and MY 5445 (D). PDE-Is were applied either alone or in combination with a threshold concentration of forskolin or SNP (0.02 μM, each). Asterisk indicates that the effect of a drug concentration is significantly different from the response exerted by the lowest concentration used. § indicates that the tissue response is significantly different from those registered in the absence of forskolin or SNP, respectively. n=6-8 tissue strips originating from at least two different subjects were used to generate a dose-response curve

To date, the enhancement of cyclic nucleotide production brought about by NO-releasing drugs or selective inhibitors of cyclic AMP and cyclic GMP degrading PDE isoenzymes represents an interesting pharmacological option to influence the function of smooth musculature in the lower urinary tract. In particular, PDE inhibitors have been intensively investigated in vitro and in vivo with regard to their effects on tissues of the urinary tract. There is vast evidence from animal and human studies that the relaxation of the urinary bladder during the filling phase is mediated via an increase in cyclic GMP (presumably resulting in the inhibition of the activity generated by interstitial cells), a role for cyclic AMP has also been deduced from experimental as well as clinical investigations [3,4,5]. By means of biochemical and immunohistochemical methods, the presence of PDE1, PDE4 and PDE5 has been demonstrated in the smooth musculature of the human detrusor [10]. In the present study, using isolated human detrusor smooth muscle and the tissue bath technique, we have found that the PDE1 inhibitor vinpocetine, PDE4 inhibitor rolipram and PDE5 inhibitors sildenafil and MY 5445 were almost equieffective in antagonizing the tonic contraction induced by the muscarinic agonist acetylcholine. This is, in part, in contrast to findings published earlier by Truss et al., who reported that the effect of vinpocetine (50% reversion of tension) was superior to the other PDE inhibitors they investigated in their set-up (milrinone, rolipram, zaprinast, dipyridamole) [9]. However, we did not exceed the drug concentration to a maximum of 100 μM. Pre-exposure of the tissue to a threshold concentration of SNP or forskolin enhanced the reversion of tension induced by the PDE1 inhibitor vinpocetine, PDE4 inhibitor rolipram and PDE5 inhibitor MY 5445, while pre-exposure to the NO donor SNP did not affect the maximum reversion of tension exerted by sildenafil, but significantly increased the potency of the PDE5 inhibitor. This is well in agreement with previous studies: Kedia et al., using isolated human prostate tissue excised from the transition zone, reported an increase in the relaxation brought about by the PDE4 inhibitors rolipram and RP 73401 in the presence of a threshold concentration (0.05 μM)

of forskolin [12]. Synergistic effects of the PDE5 inhibitor vardenafil and BAY 60-4552, a compound known to stimulate the enzyme guanylyl cyclase in a manner independent of NO, on the relaxation of the adrenergic tension of isolated penile erectile tissue (corpus cavernosum) have also been described [13]. It seems likely that the action of PDE inhibitors requires an adequate activity of the cyclic GMP and cyclic AMP producing systems (guanylyl cyclase, adenylyl cyclase), as usually seen in tissues *in situ*. This is supported by the observation that in a rat model of bladder overactivity (BO), induced by partial urethral obstruction, the combination of PDE5 inhibition by vardenafil and stimulation of the activity of the guanylyl cyclase did not result in an urodynamic improvement in BO that was superior to the effects elicited by either of the compounds [14]. This might also explain as to how selective PDE inhibitors, such as vinpocetine and tadalafil, despite their limited effectiveness in vitro, can improve meaningful in randomized, placebo-controlled clinical settings, in terms of the outcome parameters micturition frequency, bladder volume at first voiding desire, maximum detrusor pressure and voided volume, symptoms of frequency, urgency and urge incontinence in male and female patients with OAB when compared to the non-treatment group [11,15,16]. In conclusion, the present study provided hints that selective PDE inhibitors tend to be more effective in systems characterized by an enhanced production of cyclic nucleotides cyclic GMP and/or cyclic AMP (such as urogenital tissues *in situ*). The findings might provide a scientific basis to explain how PDE inhibitors can beneficially affect storage and voiding functions of the urinary bladder in patients with OAB.

REFERENCES

1. Andersson K.E. Changes in bladder tone during filling: pharmacological aspects. Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 1999; 201: 67-72.
2. Conti M., Jin S.L. The molecular biology of cyclic nucleotide phosphodiesterases. Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999; 63: 1-38.

3. McVary K.T., Roehrborn C.G., Kaminetsky J.C., et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2007; 177: 1401-1407.
4. Gresser U., Gleiter C.H. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE5 inhibitor sildenafil, vardenafil, and tadalafil - review of the literature. *Eur. J. Med. Res.* 2002; 7: 435-446.
5. Gratzke C., Ückert S., Reich O., et al. PDE5 inhibitors. A new option in the treatment of ureteral colic? *Der Urologe A* 2007; 46: 1219-1223.
6. Gur S., Kadowitz P.J., Hellstrom W.J. Drugs of the future for Peyronie's disease. *Med. Hypotheses* 2012; 78: 305-311.
7. McMahon C.G. Emerging and investigational drugs for premature ejaculation. *Transl. Androl. Urol.* 2016; 5: 487-501.
8. Truss M.C., Ückert S., Stief C.G., Kuczyk M.A., Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. I. Identification and characterization. *Urol. Res./Urolithiasis* 1996; 24: 123-128.
9. Truss M.C., Ückert S., Stief C.G., et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. II. Effect of various PDE inhibitors on smooth muscle tone and cyclic nucleotide levels in vitro. *Urol. Res./Urolithiasis* 1996; 24: 129-134.
10. Ückert S., Sigl K., Waldkirch E.S., et al. Significance of phosphodiesterase isoenzymes in the control of human detrusor smooth muscle function. An immunohistochemical and functional study. *Der Urologe A* 2009; 48: 764-769.
11. Truss M.C., Stief C.G., Ückert S., et al. Initial clinical experience with the selective phosphodiesterase 1 isoenzyme inhibitor vinpocetine in the treatment of urge incontinence and low compliance bladder. *World J. Urol.* 2000; 18: 439-443.
12. Kedia G.T., Ückert S., Polat H., et al. Evaluating the significance of cyclic adenosine monophosphate-mediated signaling in human prostate: a functional and biochemical study. *Urology* 2012; 80: 952.e9-14.
13. Albersen M., Linsen L., Tinel H., et al. Synergistic effects of BAY 60-4552 and vardenafil on relaxation of corpus cavernosum tissue of patients with erectile dysfunction and clinical phosphodiesterase type 5 inhibitor failure. *J. Sex. Med.* 2013; 10: 1268-1277.
14. Füllhase C., Hennenberg M., Sandner P., et al. Reduction of obstruction-related bladder overactivity by the guanylyl cyclase modulators BAY 41-2272 and BAY 60-2770 alone or in combination with a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Neurourol. Urodyn.* 2015; 34: 787-793.
15. Chen H., Wang F., Yu Z., et al. Efficacy of daily low-dose tadalafil for treating overactive bladder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2017; 100: 59-64.
16. Gacci M., Andersson K.E., Chapple C., et al. Latest evidence on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2016; 70: 124-133.

SUMMARY

STIMULATION OF THE CYCLIC AMP/GMP SIGNALLING ENHANCES THE RELAXATION OF ISOLATED HUMAN DETRUSOR SMOOTH MUSCLE ACHIEVED BY PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

¹Rahardjo H.E., ²Ückert S., ³Maerker V., ⁴Bannowsky A., ²Kuczyk M.A., ^{2,5}Kedia G.T.

¹University of Indonesia, School of Medicine, Cipto Mangunkusumo Hospital, Department of Urology, Jakarta, Indonesia;

²Hannover Medical School, Division of Surgery, Department of Urology & Urological Oncology;

³University Hospital Eppendorf, Department of Forensic Psychiatry, Institute for Sex Research, Hamburg;

⁴Imland Hospital GmbH, Department of Urology, Rendsburg;

⁵DIAKOVERE GmbH, Friederikenstift Lutheran Hospital, Department of Urology, Hannover, Germany

Phosphodiesterase (PDE) enzymes are considered being key proteins in controlling the function of smooth musculature in the human urinary tract. The use of PDE inhibitors (PDE-Is) to treat erectile dysfunction and lower urinary tract symptomatology (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH) is well established. It has been shown that PDE-Is can reverse the tension induced by means of muscarinergic agents of detrusor smooth muscle and enhance the production of cyclic nucleotides. In clinical settings, the PDE1 inhibitor vinpocetine had beneficial effects in patients presenting with voiding dysfunctions. This prompted us to evaluate further the mechanism of action of PDE-Is on bladder smooth musculature.

Using the tissue bath technique, relaxant responses of human detrusor smooth muscle, challenged by acetylcholine (1 μ M), to vinpocetine (PDE1-I), rolipram (PDE4-I), MY 5445 and sildenafil (PDE5-Is) (0.1 μ M, 1 μ M, and 10 μ M) were investigated with and without pre-exposure of the tissue to threshold concentrations of the NO donor drug sodium nitroprusside (SNP) or adenylyl cyclase activator forskolin (0.02 μ M). The non-specific PDE-I papaverine was used as a reference compound.

The cumulative addition of forskolin or SNP exerted a pronounced reversion of the tension induced by means of ACh, starting at a concentration of 1 μ M (forskolin, -25,6%) and 0.1 μ M (SNP, -20%), respectively. There were marginal responses of the detrusor smooth musculature to the PDE-Is, the relaxation measured ranged from -12% (vinpocetine/sildenafil) to -19% (rolipram, MY 5445). Exposure of the tissue to a threshold concentration of SNP increased the reversion of tension induced by vinpocetine (-40%), rolipram (-50%) and MY 5445 (-45%). An enhancement in the potency of the drugs was also registered. A threshold concentration of SNP did not significantly affect the maximum reversion of tension brought about by sildenafil but added positively to the in vitro potency of the PDE5-I.

PDE inhibitors may tend to be more effective in systems characterized by an enhanced production of cyclic AMP/GMP (such as urogenital tissues in vivo). Our findings may explain how PDE inhibitors can affect symptoms of the overactive bladder.

Keywords: phosphodiesterase inhibitors, detrusor smooth musculature, cyclic AMP, cyclic, GMP.

РЕЗЮМЕ

СТИМУЛЯЦИЯ СИГНАЛОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ АМФ/ГМФ УЛУЧШАЕТ РЕЛАКСАЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ ИНГИБИТОРАМИ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ, ИЗОЛИРОВАННОЙ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ ДЕТРУЗОРА ЧЕЛОВЕКА

¹Рахарджо Х.Э., ²Юкерт Ш., ³Меркер В., ⁴Банновский А., ²Кучник М.А., ^{2,5}Кедия Г.Т.

¹Университет Индонезии, медицинский факультет, больница Читто Мангункусумо, отделение урологии, Джакарта, Индонезия; ²Ганноверский медицинский университет, отделение урологии и урологической онкологии; ³Университетская клиника Эппендорф, отделение судебной психиатрии, Институт сексуальных исследований, Гамбург; ⁴Имланд клиника, отделение урологии, Рендсбург; ⁵Диаковере Фридерикенштифт, отделение урологии, Ганновер, Германия

Ферменты фосфодиэстеразы (ФДЭ) считаются ключевыми белками, контролирующими функцию гладкой мускулатуры мочевыводящих путей человека. Широко известно использование ингибиторов ФДЭ (ИФДЭ) для лечения эректильной дисфункции и симптомов нижних мочевых путей (СНМП) в результате доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Показано, что ИФДЭ могут противодействовать сокращению, вызванному мускаринергическими агентами гладких мышц детрузора и увеличивать продукцию циклических нуклеотидов (аденозин и гуанозин монофосфаты - цАМФ/цГМФ). В клинических исследованиях, ингибитор ФДЭ1 винпоцетин имел положительные эффекты у пациентов с нарушением функции мочеиспускания, что послужило поводом для дополнительных исследований механизма действия ИФДЭ на гладкую мускулатуру мочевого пузыря.

Используя стандартное оборудование для изометрических исследований, изучены эффекты винпоцетина (ИФДЭ1), ролипрама (ИФДЭ4), MY 5445 и силденафила (ИФДЭ5) (0,1 мкМ, 1 мкМ и 10 мкМ) на сокращение, вызванное ацетилхолином (1 мкМ), гладкой мускулатуры детрузора человека, без и с предварительным воздействием на ткань пороговых концентраций донора оксида азота нитропрусида натрия (SNP) или активатора аденилатциклазы форсколина (0,02 мкМ). Неспецифический ИФДЭ папаверин использовался в качестве контрольного соединения.

Кумулятивное добавление форсколина или SNP вызвало выраженное расслабление ацетилхолином-опосредованного сокращения, начиная с концентрации 1 мкМ (форсколин, -25,6%) и 0,1 мкМ (SNP, -20%), соответственно. Наблюдались маргинальные реакции гладкой мускулатуры детрузора на ИФДЭ, при этом расслабление варьировало от -12% (винпоцетин/силденафил) до -19% (ролипрам, MY 5445). Воздействие на ткань пороговой концентрации SNP усилило расслабление сокращения, вызванное винпоцетином (-40%), ролипрамом (-50%) и MY 5445 (-45%). Зарегистрировано также усиление потенции препаратов. Пороговая концентрация SNP не оказала значительного влияния на максимальное расслабление сокращения, вызванное силденафилом, однако положительно повлияла на потенцию ИФДЭ5 in vitro.

Ингибиторы ФДЭ могут быть более эффективными в системах, характеризующихся усиленной выработкой цАМФ/цГМФ, например, ткани мочеполовой системы in vivo. Полу-

ченные результаты могут объяснить механизм влияния ингибиторов ФДЭ на симптомы гиперактивного мочевого пузыря.

რეზიუმე

ციკლური ნუკლეოტიდების ამფ/გმფ სიგნალის სტიმულაცია აუმჯობესებს ფოსფოდიესტერაზის ინჰიბიტორებით გამოწვეულ ადამიანის იზოლირებული შარდის ბუშტის გლუვი კუნთის რელაქსაციას

¹ხ.რახარჯო, ²შ.იუკერტი, ³ვ.მერკერი, ⁴ა.ბანნოვსკი, ²მ.კუნიკი, ^{2,5}გ.კედია

ინდონეზიის უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, საავადმყოფო ჩიტო მანგუნკუსუმი, უროლოგიის განყოფილება, ჯაკარტა, ინდონეზია; ²ჰანოვერის სამედიცინო უნივერსიტეტი, უროლოგიური და უროლოგიური ონკოლოგიის განყოფილება; ³უნივერსიტეტის საავადმყოფო ეპენდორფი, სასამართლო ფსიქიატრიის განყოფილება, სექსუალური კვლევების ინსტიტუტი, ჰამბურგი; ⁴იმლანდის საავადმყოფო, უროლოგიის განყოფილება, რენდსბურგი; ⁵დიაკოვერე ფრიდერიკენშტიფტი, უროლოგიის განყოფილება, ჰანოვერი, გერმანია

ფოსფოდიესტერაზის (ფდე) ფერმენტები ითვლებიან საკანონო ცილებად, რომლებიც აკონტროლებენ გლუვი კუნთების ფუნქციას ადამიანის საშარდე გზებში. ფდე ინჰიბიტორებს (ფდე-ი,ბს) გამოიყენებენ ერექციული დისფუნქციისა და პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის შედეგად განვითარებული ქვედა საშარდე გზების სიმპტომატიკის სამკურნალოდ. ნაჩვენებია, რომ ფდე-ი,ბს შეუძლია წინააღმდეგობა გაუწიოს მუსკარინერგული საშუალებებით გამოწვეულ შარდის ბუშტის გლუვი კუნთის შეკუმშვას და გაზარდოს ციკლური ნუკლეოტიდების - ადენოზინ და გუანოზინ მონოფოსფატების (ამფ/გმფ) წარმოება. კლინიკურ პირობებში ფდე1 ინჰიბიტორს ვინპოცეტინს ჰქონდა სასარგებლო ეფექტი პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ შარდის დისფუნქციები, რამაც გამოიწვია შარდის ბუშტის გლუვი კუნთზე ფდე-ი,ბს მოქმედების მექანიზმის დამატებით შესწავლის აუცილებლობა.

ქსოვილის იზომეტრული კვლევების სტანდარტული დანადგარის გამოყენებით შესწავლილია ვინპოცეტინის (ფდე1-ი), როლიპრამის (ფდე4-ი), MY 5445 და სილდენაფილის (ფდე5-ი) (0,1 მკმ, 1 მკმ და 10 მკმ) მოქმედება აცეტილქოლინით (1 მკმ) გამოწვეულ ადამიანის შარდის ბუშტის გლუვი კუნთის შეკუმშვაზე, აზოტის ოქსიდის სოდიუმის ნიტროპრუსიდის (სნპ) ან ადენილატის ციკლაზას აქტივატორის ფორსკოლინის ზღურბლული კონცენტრაციების ქსოვილის წინასწარი ზემოქმედებით ან მათი ზემოქმედების გარეშე. არასპეციფიკური ფდე-ი პაპავერინი გამოყენებული იყო როგორც საკონტროლო ნაერთი.

ფორსკოლინის ან სნპ-ის კუმულაციურმა დამატებამ მოახდინა აცეტილქოლინით გამოწვეული შეკუმშვის გამოსატოვო რელაქსაცია, დაწვეული 1 მკმ (ფორსკოლინი -25,6%) და 0,1 მკმ (სნპ -20%) კონცენტრაციებით, შესაბამისად. გლუვი კუნთების რეაქციები ფდე-ი,ბზე იყო მარგინალური, რელაქსაცია დაფიქსირდა -12%-დან (ვინპოცეტინი/სილდენაფილი) - 19%-მდე (როლიპრამი, MY 5445). ქსოვილის ზემოქმედებამ სნპ-ის ზღურბლოვანი კონცენტრაციით გაზარდა ვინპოცეტინით (-40%), როლიპრამით (-50%) და

MY 5445 (-45%) გამოწვეული შეუქმნის რელაქსაცია. ასევე დაფიქსირდა პრეპარატების პოტენციის ზრდა. სნპ-ის ზღურბლოვან კონცენტრაციას მნიშვნელოვანი გავლენა არ მოუხდენია სილდენაფილის მიერ გამოწვეულ მაქსიმალურ ეფექტზე, თუმცა დადებითად იმოქმედა მის in vitro პოტენციალზე.

ფლე ინჰიბიტორები შეიძლება უფრო ეფექტური

იყვნენ სისტემებში, რომლებიც ხასიათდება ცამფ/ცამფ გაუმჯობესებული წარმოებით, მაგალითად, შარდ-სასქესო სისტემის ქსოვილები in vivo.

ჩატარებული კვლევებით მიღებული შედეგებით შეიძლება აიხსნას, თუ როგორ შეუძლიათ ფლე ინჰიბიტორებს გავლენა მოახდინონ ზეაქტიური შარდის ბუშტის სიმპტომებზე.

POSTOPERATIVE HEMORRHAGE AS A COMPLICATION OF A PARTIAL NEPHRECTOMY: FREQUENCY, FEATURES AND MANAGEMENT

Styopushkin S., Chaikovskiy V., Chernylovskiy V., Sokolenko R., Bondarenko D.

City Clinical Hospital №4, Dnipro, Ukraine

Currently, partial nephrectomy (PN) is considered to be the “gold standard” for the surgical treatment of renal tumors up to 7 cm (T1b) when technically possible [1,2]. These recommendations are based on the equivalent oncological results of radical nephrectomy (RN) and PN, but an increased risk of chronic renal failure after RN [3–7]. A number of authors have shown that not only the size of the tumor affects the choice of the surgical treatment, but also the volume of preserved functioning parenchyma, which expands the indications for performing PN [8]. Over the past decade, several nephrometric systems have been implemented into practice in order to facilitate preoperative decision-making, planning of surgery and predicting possible complications of PN [8–10]. Bleeding is one of the most dangerous and serious complications; it occurs in 2–6% of cases after PN [11–13]. This complication requires proper management, namely: from observation to selective angioembolization and, in rare cases, the need to perform salvage nephrectomy.

The aim of our work was to study the nature of possible postoperative complications and determine the frequency and causes of delayed postoperative bleeding as a result of PN.

Material and methods. In our department, from January 2008

to December 2019, 175 PN were performed by a single surgeon: 41 were laparoscopic. In 152 cases kidney cancer was detected. Table 1 shows the characteristics of the groups of operated patients with traditional open access and laparoscopic surgery.

Diagnostic examination of patients included clinical examination, laboratory and instrumental (ultrasound, dynamic nephrosintigraphy, enhanced computed tomography (CT)) etc. We used the R.E.N.A.L nephrometry scale for preoperative planning and predicting of the PN [9].

In terms of the stage of the kidney cancer, concomitant diseases and their complications, sex and age, both groups of patients were comparable. In the LPN group, the average size of the removed tumor was smaller, which is associated with a careful selection of patients at the beginning of the development of laparoscopic techniques [14].

In our study, the majority of patients (38% OPN\58% LPN) had a tumor in the lower pole. A tumor of the middle part of the kidney was detected in 33% of patients in the OPN group and in 22% of patients in the LPN group. Rarely, the location of the tumor was in the upper pole - 29% and 20% in both groups, respectively.

Table 1. The characteristics of the groups of operated patients with traditional open access and laparoscopic surgery

	Open partial nephrectomy (OPN) (n=134)	Laparoscopic partial nephrectomy (LPN) (n=41)
Patient's sex	female– 60 (45%)	female– 23 (56%)
	male– 74 (55%)	male– 18 (44%)
Median age, years	55 (33-79)	54 (48-75)
Side	right kidney – 72 (54%)	right kidney – 26 (63%)
	left kidney – 62 (46%)	left kidney – 15 (37%)
Tumor localisation	upper pole– 39 (29%)	upper pole – 8 (20%)
	median part – 44 (33%)	median part – 9 (22%)
	lower pole– 51 (38%)	lower pole – 24 (58%)
Median tumor diameter, cm	3,8 (1,5-7,5)	2,9 (1,5-5,0)
RENAL score, points	9-10	6-7