

GEORGIAN MEDICAL NEWS

№ 12 (141), 2006

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ-НЬЮ-ЙОРК**

“**Georgian Medical News**” is a Georgian-Russian-English-German monthly journal and carries original scientific articles on medicine and biology, which are of experimental, theoretical and practical character.

“**Georgian Medical News**” is a joint publication of GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.).

“**Georgian Medical News**” is included in the international system of medical information “MEDLINE” which represents the central electronic database of the world medical scientific literature. The journal is stored in the funds of US national library. It is listed in the catalogue of The Central Scientific-Medical Public Library of Russian Federation and world-wide catalogues: “*Ulrich’s International Periodicals Directory*” and “*Medical and Health Care Serials in Print*”. Articles from the bulletin are under review of *scientific and technological informative journal of the Russian Academy of Sciences*.

“**Georgian Medical News**” - ежемесячный научно-медицинский рецензируемый журнал, в котором на русском, английском и немецком языках публикуются оригинальные научные статьи экспериментального, теоретического и практического характера в области медицины и биологии, статьи обзорного характера, рецензии; периодически печатается информация о проведенных научных мероприятиях, новшествах медицины и здравоохранения.

“**Georgian Medical News**” является совместным изданием с Международной Академией Наук, Образования, Искусств и Естествознания (IASEIA) США.

“**Georgian Medical News**” включен в международную систему медицинской информации “MEDLINE”, которая является центральной электронной базой данных мировой медицинской научной литературы. Журнал хранится в фондах библиотеки конгресса США; входит в каталог Государственной Центральной научно-медицинской библиотеки Российской Федерации и Всемирные каталоги *Ulrich’s International Periodicals Directory* и *Medical and Health Care Serials in Print*. Статьи из журнала реферированы в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

“**Georgian Medical News**” - არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, რომელშიც რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინისა და ბიოლოგიის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

“**Georgian Medical News**” წარმოადგენს ერთობლივ გამოცემას აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიასთან (IASEIA) ერთად.

“**Georgian Medical News**” შეყვანილია სამედიცინო ინფორმაციის საერთაშორისო სისტემა “MEDLINE”-ში, რომელიც წარმოადგენს მსოფლიოს სამედიცინო სამეცნიერო ლიტერატურის ცენტრალურ ელექტრონულ მონაცემთა ბაზას. ინახება აშშ-ის კონგრესის ბიბლიოთეკის ფონდებში; შესულია რუსეთის ფედერაციის სახელმწიფო ცენტრალური სამეცნიერო ბიბლიოთეკის კატალოგსა და საერთაშორისო კატალოგებში “*Ulrich’s International Periodicals Directory*” და “*Medical and Health Care Serials in Print*”. ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება *რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის* რეფერატულ ჟურნალში და ინახება მედიცინის მონაცემთა ბაზაში.

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-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Игумен Адам - Вахтанг Ахаладзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Николай Гонгадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джианлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили,
Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

www.geomednews.org

www.viniti.ru

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.: 93 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,
тел.: 995(32) 39 37 76, 995(32)225418,394782,

Fax:+995(32)225418, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@aol.com; gmn@caucasus.net

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 8(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

Hegumen Adam - Vakhtang Akhaladze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI Tbilisi, Georgia 380077

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor

Phone: 995 (32) 39-37-76
995 (32) 22-54-18
995 (32) 39-47-82

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

D. & N. COM., INC.
111 Great Neck Road
Suite # 208, Great Neck,
NY 11021, USA

Phone: (516) 487-9898
Fax: (516) 487-9889

Fax: 995 (32) 22-54-18

WEBSITE

www.geomednews.org
www.viniti.ru

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 - **Times New Roman (Кириллица)**, размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должна быть приложена дискета со статьёй. Файл следует озаглавить латинскими символами.

2. Размер статьи должен быть не менее пяти и не более десяти страниц машинописи, включая указатель и резюме.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и аспекты их обсуждения.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи.** Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

5. Фотографии должны быть контрастными и обязательно представлены в двух экземплярах. Рисунки, чертежи и диаграммы следует представлять четко выполненные тушью; фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении.

На обороте каждого рисунка карандашом указывается его номер, фамилия автора, сокращённое название статьи и обозначаются верхняя и нижняя его части.

Подписи к рисункам составляются обязательно на отдельном листе с указанием номеров рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в статье обязательно вместе с инициалами, иностранных - в иностранной транскрипции; в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ, использованных автором. Следует указать порядковый номер, фамилию и инициалы автора, полное название статьи, журнала или книги, место и год издания, том и номер страницы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы. Указатель иностранной литературы должен быть представлен в печатном виде или написан от руки четко и разборчиво тушью.

8. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

9. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

10. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском и русском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректурa авторам не высылается, 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 diskette carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume, must be at least 5 pages and not exceed the limit of 10 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles. Tables and graphs must be headed.

5. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper.

In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

6. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

7. Each original article must have in its closing a list of source materials used by the author, which must include only the basic works on the given issue, numbered in succession, with indication of the last names and first and middle initials of the authors, names of periodicals, titles of the articles or books, place and year of edition, volume and page numbers.

List first the native authors, and then the foreign ones alphabetically. The index of foreign literature must be typed, computer-printed or legibly hand-written in Indian or black ink.

8. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

9. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

10. Articles must have a short (half page) abstract in English and Russian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი Times New Roman (Кириллица); შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი სტატიით. ფაილი დაასათაურეთ ლათინური სიმბოლოთი.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 5 გვერდზე ნაკლებსა და 10 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეს ჩათვლით.

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

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

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული და ტუშით შესრულებული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით. თითოეული სურათის უკანა მხარეს ფანქრით აღნიშნეთ მისი ნომერი, ავტორის გვარი, სტატიის სათაური (შემოკლებით), სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები. სურათების წარწერები წარმოადგინეთ ცალკე ფურცელზე მათი N-ის მითითებით. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით; კვადრატულ ფხსილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

НАУКА стр. 7

Научные публикации:

Григолия Г.Н., Чохонелидзе И.К., Гвелесиани Л.Г., Сулаквелидзе К.Р., Тутберидзе К.Н.
ПЕРЕВОД БОЛЬНЫХ НА СПОНТАННОЕ ДЫХАНИЕ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ
ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ стр. 7

Manvelyan H.
CORTICAL PERFUSION IS AN IMPORTANT FACTOR, BUT NOT A DETERMINANT
OF INCREASED VULNERABILITY OF IMMATURE TO TRAUMATIC BRAIN INJURY стр. 10

Мерабишвили Н.В., Камладзе С.О., Сулаберидзе Г.Т.
ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ стр. 14

Хецуриани Т.Р., Чабашвили Н.М., Саникидзе Т.В.
РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ стр. 17

Джангидзе М.А., Мусеридзе Н.Г., Закарая Л.К.
ЭКТОПИЯ ШЕЙКИ МАТКИ И ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ стр. 21

Научный обзор:

Читаишвили Н.Г., Мдзелури Т.Д., Дзагнидзе Г.О., Чонишвили Х.В., Курашвили Н.О.
НЕПРИЯТНЫЙ ЗАПАХ ИЗО РТА – ГАЛИТОЗ стр. 26

Научные публикации:

Гвазава Т.З., Абашидзе М.И.
БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ГЕМОФИЛИИ стр. 29

Залян Г.В.
ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СОЛКОСЕРИЛОВОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ АДГЕЗИВНОЙ ПАСТЫ
ПРИ ВНУТРИРОТОВОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ стр. 31

Залян Г.В.
ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АЛГОРИТМЫ ПЕРЕЛОМОВ ЗУБОВ стр. 34

Научные обзоры:

Антелава Н.А., Антелава А.В., Пачкория К.З., Пирцхалайшвили Н.Н.
ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАЗЛИЧНЫХ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ,
ВОЗМОЖНОСТИ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ стр. 38

Rekhviashvili A.
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
AND ITS DIAGNOSTIC DIFFICULTIES стр. 47

Научные публикации:

Sharvadze L., Tsertsvadze T., Gochitashvili N., Bolokadze N., Dolmazashvili E.
PECULIARITIES OF HERPES ZOSTER IN IMMUNOCOMPETENT AND IMMUNOCOMPROMISED HOSTS ... стр. 50

Безарашвили Б.Д. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ПЛАФЕРОН ЛБ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	стр. 53
Саакадзе В.П., Метревели М.В. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ	стр. 56
Бурденидзе Е.Т., Жвания М.А. ПОСЛЕДСТВИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА	стр. 61
Abidov M., Ramazanov A., Miguel Jimenez del Rio, Chkhikvishvili I. EFFECT OF BLUEBERIN™ ON FASTING GLUCOSE, C-REACTIVE PROTEIN AND PLASMA AMINOTRANSFERASES, IN FEMALE VOLUNTEERS WITH DIABETES TYPE 2: DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL STUDY	стр. 66
Букия Т.Ш., Маисурадзе К.Г., Шанидзе Л.Ш. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ	стр. 72
Хведелидзе В.Г., Буцхрикидзе Б.А., Горделадзе Д.Дж., Нигуриани Н.Г., Цибадзе Л.З. ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ И ТЕРАТОГЕННОСТИ ЭКСТРАКЦИОННОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ЛИСТА	стр. 75
Goletiani K., Bashura A., Polovko N., Bashura A., Tsagareishvili G. STUDYING OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF HORSE-CHESTNUT LEAVES	стр. 79
Исаев А.Б. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИСТОЭНЗИМОХИМИЧЕСКАЯ И ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ СКЕЛЕТНОЙ И СЕРДЕЧНОЙ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ ПРИ УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У МОЛОДЫХ КРЫС	стр. 82
Хмелидзе М.Г., Эриашвили В.М., Абуладзе Н.Б., Дугашвили Н.Г. АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ г. КУТАЙСИ	стр. 87
Тамасидзе А.Г. РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАДОНОМ	стр. 91

ПЕРЕВОД БОЛЬНЫХ НА СПОНТАННОЕ ДЫХАНИЕ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Григолия Г.Н., Чохонелидзе И.К., Гвелесиани Л.Г., Сулаквелидзе К.Р., Тутберидзе К.Н.

Кардиохирургическая клиника “Открытое сердце”, г. Тбилиси;
Национальный центр хирургии им. К.Д. Эристави

Перевод больных на спонтанное дыхание после длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) является серьезной проблемой в интенсивной терапии [7,9]. По данным мировой литературы в 12-15% случаев необходима повторная интубация больных ввиду развития дыхательной недостаточности [2,4]. Связано это с тем, что в норме на дыхательные движения человек расходует около 3-4% всей вырабатываемой организмом энергии, а после восстановления выключенной на длительный срок активности дыхательных мышц, расход энергии на дыхание может достигать 40-50% [10]. Быстрое восстановление дыхательной активности у больного со сниженными компенсаторными механизмами ведет к истощению и развитию дыхательной недостаточности. Для постепенной активизации и тренировки дыхательных мышц больных, находящихся на длительной ИВЛ, с 70-х годов прошлого столетия в клиническую практику

внедряются и используются различные режимы вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ) [3,6].

Целью исследования явилось сравнение трех наиболее распространенных методов перевода больных на спонтанное дыхание после длительной искусственной вентиляции легких.

Материал и методы. Исследование проведено на 56-и больных респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ), которые лечились в отделении интенсивной терапии Национального центра хирургии им. К.Д. Эристави с 1992 по 2002 гг. включительно. Несмотря на то, что общее количество больных с РДСВ было больше (n=78), в исследование были включены больные, которые были успешно экстубированы и выписаны из клиники. Распределение больных по нозологиям приведено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по нозологиям

Нозология	Количество
Кардиохирургические операции	16
Другие масштабные операции	18
Полиатравмы (в т.ч. черепно-мозговые)	22
Итого	56

У 26-и больных РДСВ развился в нашей клинике, 30 больных были переведены из других лечебных учреждений с учетом опыта нашего медперсонала и наличия современной материально-технической базы. Средний возраст больных составил $44,2 \pm 8,3$ лет, средняя масса тела – $64,3 \pm 15,8$ кг, средняя длительность ИВЛ – $10,4 \pm 2,1$ день.

ИВЛ у всех больных осуществлялась посредством аппаратов “EV-A” и “Evita 2 dura” фирмы “Drager” (Германия). Во всех случаях старались достичь следующих показателей в артериальной крови: pH – 7,35-7,40, PaO₂ >60 мбар., PaCO₂ – 40-50 мбар, SpO₂ >88%. Для достижения этих параметров использовалась ИВЛ – IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation) – принудительная механическая вентиляция с положительным давлением на вдохе в следующих режимах: VCV (Volume

Control Ventilation) – вентиляция, контролируемая по объему с гарантированным дыхательным объемом – у 18-и больных, PLV (Pressure Limited Ventilation) – вентиляция с ограничением давления на вдохе при заданном дыхательном объеме – у 12-и больных (больные с повреждением паренхимы легких), IRV (Inversed Ratio Ventilation) – вентиляция с обратным соотношением времени вдоха к времени выдоха – у 10-и больных. FiO₂ у всех больных было в пределах 0,5-0,8, во всех случаях устанавливался РЕЕР (Positive End Expiratory Pressure) в пределах 8-12 мбар.

Критериями перевода больных на один из режимов ВВЛ были: адекватная функция центральной нервной системы, стабильная гемодинамика, адекватная функция почек и желудочно-кишечного тракта, нормальный водно-электролитный баланс, температура тела <38°C,

соотношение времени вдоха к времени выдоха <1 , $PaO_2 > 70$ мбар при $FiO_2 = 0,4$ и $PEEP = 5$ мбар, $SpO_2 > 94\%$, общее потребление кислорода организмом – в пределах 5-7 мл/кг/мин.

В зависимости от используемого режима ВВЛ больные были разделены на три группы: I группу составили 18 больных, у которых в качестве ВВЛ использовался режим SIMV (Synchronised Intermittent Mandatory Ventilation). Уменьшение частоты дыхания происходило постепенно по два дыхания в минуту и при адекватных показателях вентиляции и газов крови больные экстубировались; II группу составили 18 больных, у которых использовался режим PSV (Pressure Support Ventilation). Начальный уровень давления выбирался таким образом, чтобы дыхательный объем был равен 5-7 мл/кг. Уменьшали уровень давления постепенно по 2 мбар, пока он не достигал уровня PEEP; III группу составили 20 больных, у которых использовался режим вентиляции ВІРАР (Biphasic Intermittent Positive Airway Pressure). В качестве нижнего уровня давления использовали уровень PEEP, а в качестве верхнего уровня – такое давление, при котором дыхательный объем составлял, в среднем, 5-7 мл/кг. Смена давлений происходила с частотой 10-12/мин. Путем уменьшения верхнего уровня давления и частоты смены давлений, больной постепенно переводился на полное самостоятельное дыхание.

Больные во всех трех группах перед экстубацией в течение 1-2 часов вентилировались в режиме СРАР (Continuous Positive Airway Pressure). У всех больных в процессе ВВЛ и перед экстубацией рассчитывался процент увеличения потребления кислорода (ППО₂) по сравнению с полной ИВЛ. Определялась средняя продолжительность ВВЛ в каждой группе. В дополнение к общепринятым критериям для экстубации больных учитывался ППО₂ в процессе ВВЛ по сравнению с полной ИВЛ (при успешной экстубации он не должен превышать 25%).

Статистический анализ полученных результатов проводился по t-критерию Стьюдента, в ряде случаев определялась чувствительность и специфичность метода.

Результаты и их обсуждение. Данное исследование является ретроспективным анализом случаев успешного лечения больных РДСВ. Как было отмечено выше, исследование охватывает десять лет (1992-2002 гг.). Распределение больных на три группы было не искусственным – оно отражает эволюцию нашего отделения в выборе методов ВВЛ для перевода больных на спонтанное дыхание после длительной ИВЛ. В 1992-95 гг. мы пользовались режимом SIMV (18 больных), в 1996-98 гг. – режимом PSV (18 больных). В те годы мы использовали аппарат “EV-A”. С 1999 года, после появления аппарата “Evita-2 dura”, мы пользуемся режимом ВІРАР (20 больных).

Средняя продолжительность времени перевода больных со вспомогательного дыхания на самостоятельное в I (SIMV) группе составила 5 дней (разброс 4-7 дней, чувствительность – 67%, специфичность – 62%), в группе II (PSV) – 4 дня (разброс 2-8 дней, чувствительность 82%, специфичность 77%), и в III группе (ВІРАР) – 2 дня (разброс 1-3 дня, чувствительность 95%, специфичность 91%).

Во всех трех группах больные были успешно экстубированы и повторная реинтубация не требовалась ни в одном случае. В качестве дополнительного критерия для экстубации мы использовали динамику ППО₂ организмом в процессе активизации дыхательных мышц. Известно, что потребление кислорода организмом отображает уровень протекающих в нем метаболических процессов [1,8]. Во время полной ИВЛ, в состоянии покоя и активации дыхательных мышц, рассчитывали потребление кислорода организмом. Полученное значение принимали за исходное у каждого конкретного больного. Вплоть до момента экстубации, постоянно определяли ППО₂, что было обусловлено вовлечением в акт дыхания дыхательных мышц. Затем указанные данные усреднялись для каждой группы больных в отдельности. Динамика ППО₂ представлена на диаграмме.

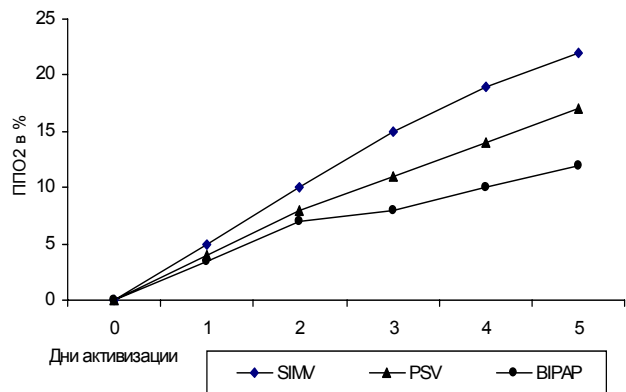


Диаграмма. Показатели потребления кислорода при SIMV, PSV и ВІРАР

Анализ полученных результатов показал, что увеличение потребления кислорода в процессе ВВЛ было значительно ниже в третьей группе больных, у которых использовался режим ВІРАР и составило в среднем 12%, 17% и 22% в группах III, II и I, соответственно. Кроме того, в III группе существенно укорачивалось время от начала активизации до экстубации больных.

В процессе активизации больного, находящегося на ВВЛ, важное значение имеет полная подстройка аппарата ИВЛ под его дыхательные запросы. Это создает больному ощущение комфорта, что, в свою очередь, ведет к уменьшению количества потребляемых седативных и обезболивающих препаратов и, следовательно,

но, более быстрому переводу на самостоятельное дыхание [5]. Проведенный нами ретроспективный анализ показал, что этим целям наиболее полно отвечает режим вентиляции ВІРАР, тем более, что этот режим вентиляции можно использовать и в качестве полной ИВЛ.

Для перевода больных на спонтанное дыхание после длительной ИВЛ можно успешно использовать режимы вентиляции SIMV, PSV и ВІРАР.

В процессе перевода больных на ВВЛ, а затем на спонтанное дыхание потребление кислорода организмом увеличивается, в среднем, на 22%, 17% и 12% при режимах SIMV, PSV и ВІРАР соответственно ($p_{\text{simv-psv}} < 0,05$; $p_{\text{psv-bipap}} < 0,05$; $p_{\text{simv-bipap}} < 0,02$).

Методом выбора ВВЛ в процессе активизации больных после длительной ИВЛ является режим вентиляции ВІРАР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григолия Г.Н., Джанелидзе Л.Д. Потребление кислорода как один из критериев для экстубации больных после длительной ИВЛ. // Материалы III респ. конф. анестезиологов и реаниматологов Грузии. – 1990. – С. 89-95.
2. Epstein S.K., Cinbotaru R.L. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1998. – vol. 158. - N2. – P. 489-493.
3. Epstein S.K., Nevins M.L., Chung J. Effect of unplanned extubation on outcome of mechanical ventilation // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2000. – N161. – P. 1912-1916.
4. Girault C., Daudenthun I., Chevron V. Noninvasive ventilation as a systemic extubation and weaning technique in acute-or-chronic respiratory failure // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1999. – vol. 160. - N1. – P. 86-92.
5. Hormann Ch., Baum M., Putensen Ch. Biphasic positive airway pressure (BIPAP) – a new mode of ventilatory support // Europ. J. Anaesth. – 1994. – vol. 11. – P. 37-42.
6. Kreit J.W., Capper M.W., Eschenbacher W.L. Patient work of breathing during pressure support and volume-cycled mechanical ventilation // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1994. – vol. 149. - N5. – P. 1085-1091.
7. Krieger B.P., Ershowsky P.F., Becker D.A. Evaluation of conventional criteria for predicting successful weaning from mechanical ventilatory support in elderly patients // Critical Care Medicine. – 1989. – vol. 17. - N9. – P. 858-861.
8. Mitsuoaka M., Johnson F.W., Kinninger R.R. Continuous monitoring of oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation // Chest. – 1997. – vol. 112. - N35. – P. 129-132.
9. Morganroth M.L., Morganroth J.L., Nett L.M. Criteria for weaning from prolonge mechanical ventilation // Arch. Intern. Med. – 1984. - N144. – P. 1012-1017.
10. Viale J.P., Annat G.J., Bonnfard Y.M. Oxygen cost of breathing in postoperative patients. Pressure support ventilation vs continuous positive airway pressure // Chest. – 1988. – vol. 93. - N3. – P. 506-509.

SUMMARY

DIFFERENT METHODS OF PULMONARY VENTILATION AFTER PROLONGE MECHANICAL VENTILATION

Grigolia G., Chokhanelidze I., Gvelesiani L., Sulakvelidze K., Tutberidze K.

Cardiac Surgery Clinic “Open Heart”, Tbilisi; K. Eristavi National Center of Surgery, Tbilisi, Georgia

Weaning from mechanical ventilation is an important problem in intensive care medicine. A retrospective, randomized study of 56 patients with prolong respiratory distress syndrome was carried out. The patients had received mechanical ventilation for $10,4 \pm 2,1$ days and were considered to be ready for weaning. These patients were randomly assigned to undergo one of three weaning techniques: Synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) (18 patients), Pressure support ventilation (PSV) (18 patients), Biphasic intermittent positive airway pressure (BIPAP) (20 patients). Standardized protocols were followed for each technique.

The mean duration of weaning was 5 days for SIMV, 4 days for PSV and 3 days for BIPAP. After adjustment for other covariates, the rate of successful weaning was higher with BIPAP (sensitivity 95 %, specificity 91%) than with PSV (sensitivity 82%, specificity 77%) or SIMV (sensitivity 67%, specificity 62%).

BIPAP mode for weaning after prolonged mechanical ventilation is declared to be the best technique.

Key words: mechanical ventilation, adult respiratory distress syndrome, synchronized intermittent mandatory ventilation, pressure support ventilation, biphasic intermittent positive airway pressure.

РЕЗЮМЕ

ПЕРЕВОД БОЛЬНЫХ НА СПОНТАННОЕ ДЫХАНИЕ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Григолия Г.Н., Чохонелидзе И.К., Гвелесиани Л.Г., Сулаквелидзе К.Р., Тутберидзе К.Н.

Кардиохирургическая клиника “Открытое сердце”, г. Тбилиси; Национальный центр хирургии им. К.Д. Эристави

Перевод больных на спонтанное дыхание после длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) является серьезной проблемой интенсивной терапии. Нами проведен ретроспективный, рандомизированный анализ 56-и больных респираторным дистресс-синдромом взрослых, которые находились на ИВЛ, в среднем, $10,4 \pm 2,1$ дней и были успешно экстубированы. Активизация осуществлялась с использованием одного из трех режимов вентиляции: Synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) – 18 больных, Pressure support ventilation (PSV) – 18 больных и Biphasic intermittent positive airway pressure (BIPAP) (20 больных).

Средняя продолжительность активизации в режиме SIMV составила 5 дней, в режиме PSV – 4 дня и в режиме ВІРАР – 3 дня. Процент успешной экстубации был выше при режиме ВІРАР (чувствительность 95%, специфичность 91%) по сравнению с режимами PSV (чувствительность 82%, спе-

цифичность 75%) и SIMV (чувствительность 67%, специфичность 62%).

Режим вентиляции ВІРАР наиболее приемлем для активизации больных после длительной ИВЛ.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.Г. Лебанидзе

Научная публикация

CORTICAL PERFUSION IS AN IMPORTANT FACTOR, BUT NOT A DETERMINANT OF INCREASED VULNERABILITY OF IMMATURE TO TRAUMATIC BRAIN INJURY

Manvelyan H.

Article presented corresponding member of the Academy of Sciences of Georgia and the full member of the Medical Academy of Georgia, professor L. Managadze

Yerevan State Medical University after M. Heratsi

In modern world traumatic brain injury (TBI) becomes one of major health problems, with annually 500.000 cases in US alone [28], it poses the largest threat facing the morbidity and mortality of the human paediatric population [24,26,27]. TBI to children younger than 4 years of age has been shown to cause significantly more severe cognitive and motor deficits than in older children [14]. The biologic factors that contribute to this vulnerability are not understood. There is experimental evidence that the inflammatory response may differ in the developing brain as compared to the adult [16], another possible determinant could be age-dependent differences in posttraumatic cerebral blood circulation.

Vascular events after TBI involve haemorrhage, breakdown or increased permeability of the blood brain barrier and edema, and certain changes in cerebral blood flow and local perfusion to the injured area. The exact role of each of these events after trauma is complex and has yet to be fully elucidated. Cerebral blood flow (CBF) alterations are considered as one of most important and they play an influential role both in disease development and prognosis prediction, existing by certain correlation between the altered CBF and outcome [22,25,29].

There are several clinical and experimental investigations on cerebral perfusion in TBI. It is well established that CBF decreases significantly immediately following TBI in clinical patients [18,19,29] and in experimental animal

models [10]. Clinical and experimental data proves the dependence of TBI mortality to primary or secondary ischemia during autopsy [1], and correlation between the CBF failure and level of clinical manifestations [21,33]. The animal studies also elucidated the correlation between trauma severity and reduction of CBF. The pathological pathways of CBF reductions are impairment of cerebral autoregulation and cerebral perfusion pressure, release of endogenous vasoconstrictors, alteration in brain tissue metabolism and ions transport, altered production of vasodilators [4,5,9,10].

The controlled cortical impact model of injury we have selected results in a predictable pattern of neuronal vulnerability in both the immature and mature murine brain [30,32]. In the present study we begin to define the cerebrovascular factors that contribute to this vulnerability. Understanding the vascular response and the way in which the inflammatory cascade becomes activated and perpetuated in the immature brain may allow the development of better interventions in a nervous system that is undergoing rapid development and is not fully differentiated yet.

Material and methods. *Surgical procedures and blood flow measurements.* All surgical procedures were done in accordance with Institutional Bioethics Committee. Postnatal day 21 (PND21) and adult C57BLK/6 mice were anesthetized with 1,25% and 2,5% Avertin, diluted in isotonic

saline at 0.02 ml/g body weight, respectively. Body temperature was maintained with a circulating water heating pad throughout the surgery and recovery. Each animal was placed in a stereotaxic frame (Koph, Tujunga, CA) for surgery. After a midline skin incision, the soft tissues were reflected and blood flow measurements from intact skull were taken. The probe was placed approximately 0,5 mm above the exposed cranium. While taking the measurement, the position of the probe was fixed until the blood flow reached a constant value. Then a circular craniotomy, 5,0 mm in diameter, was made with a micro drill between bregma and lambda with a medial edge of the craniotomy 0,5 mm lateral to the midline. Following the craniotomy, a second perfusion measurement was made from the surface of the dura mater. When taking measurements from the dura mater, care was taken to avoid grossly visible blood vessels. In the injured group, the animal was then positioned in a stereotaxic frame of the injury device and was subjected to a controlled cortical impact injury [13], using a convex impactor tip that was 3,0 mm in diameter and oriented perpendicular to the surface of the brain. The injury was generated using the following parameters: 4 m/s velocity, 1,0 mm depth of penetration and a sustained depression of 150 ms. Following cortical impact, the probe was returned to the same position and a measurement of blood flow was taken from the surface of the intact dura. Sham-operated animals underwent the same surgical procedures with the exception of cortical impact. In both groups, the scalp was then closed with sutures. Each animal was given 1,0 ml of isotonic saline subcutaneously after the operation to prevent dehydration. In order to keep all variables constant, prior to euthanasia was done the final measurement of CBF from the same region above the site of injury.

Control sham-operated animals were euthanized at 24 hours post surgery (n=5) and all other animals were euthanized at either 24 hours, 3 days, 7 days, 14 days and 5 weeks post surgery (n=5). Animals were perfused through the heart with 50 ml of 4% paraformaldehyde (PFA) in 0.1M phosphate buffered saline (PBS), pH 7,4. The brains were removed, fixed in 4% PFA for 3,5 hours, and cryoprotected in sucrose (30% in PBS) for 48 hours. The cryoprotected brains were embedded in tissue freezing medium (Triangle Biomedical Sciences, Durham, N.C.) and frozen at -70°C. Frozen sections, 20 µm in thickness, were cut on a Cryostat (Leica) in the coronal plane and collected on slides (2 sections/slide). Sections of the brain were processed for conventional immunocytochemistry with Esculentum Lectin for microglia/macrophages and vascular proliferation.

Cortical Perfusion Assessment. We used a Laser Doppler device (LASERFLO BPM2, Vasamedics, US) to measure local perfusion. The Laser Doppler flowmeter (LDF) measures relative perfusion according to the principle

of the "Doppler effect." A transmitter/receiver probe emits a monochromatic laser light that is reflected by moving red blood cells [31,34]. The power and frequency of the reflected light are proportional to the blood volume and blood velocity. The laser doppler probe detects blood flow within a region 1 mm³ under the probe. Blood perfusion is calculated as product of blood volume and velocity and is expressed as an absolute value [20] in mL/D/min/100g tissue. All obtained data were analyzed with Prism applications and evaluated with t-test and ANOVA.

Histochemical localization of activated microglia/macrophages and blood vessels by Lycopersicon esculentum (Tomato lectin). Biotinylated- Esculentum lectin was used to visualize both blood vessels and activated microglia/macrophages at a titer of 005mg/1 Liter. Sections were first rehydrated in 25 mM, pH 7,4 Tris-Buffered Saline (TBS) for 5 minutes. Second, sections were incubated in 0,003% hydrogen peroxide (H₂O₂) in 25mM TBS for 10 minutes to quench any endogenous peroxidatic activity. Sections were incubated in each of the following solutions for the time indicated: 0,1% bovine serum albumin (BSA), 30 minutes; 005mg/Liter Tomato lectin, 30 minutes; TBS 5 times 3 minutes, Avidin-biotin-horseradish peroxidase complex (Vecstastain ABC Kit, 1:100 in TBS, Vector Labs.), 30 minutes; TBS, 5 times 3 minutes. The final reaction product was visualized using 0,05% 3,3-diaminobenzidine tetrachloride as the chromogen in the presence of 02% H₂O₂ for 10 minutes. The immunostained sections were dehydrated in graded alcohols, cleared in Hemo-D (Fisher Scientific Inc., Pittsburgh, PA), and coverslipped with Permount.

Results and their discussions. Performed 35-day long monitoring of cortical local perfusion gives following data. Cortical perfusion in intact brain is similar in both mature and immature CNS. The mean absolute values of the perfusion in the intact cortex are 25+/-8 mL/D/min/100gTissue (in adults) and 25+/-5 mL/D/min/100 gTissue (in immature) (t-test: p<0,05, the difference is not significant). The consequent measurements show the sufficient drop of perfusion immediately after the injury in both groups of animals, falls down about 31% in adults and 33% in immature (t-test: p<0,05, the difference between two groups is not significant).

During following posttraumatic days one and three local cortical perfusion in both groups had tendency toward the restoration of flow in pre-injury level, as it was measured from the intact brain. Most significant change in perfusion were recorded in both groups on day seven, when perfusion reaches highest values during all investigation time points, 43% in adults and 56% in immature comparing the pre-injury level. On following days 14 and 28 there were recorded the restoration of the perfusion in both groups (fig. 1).

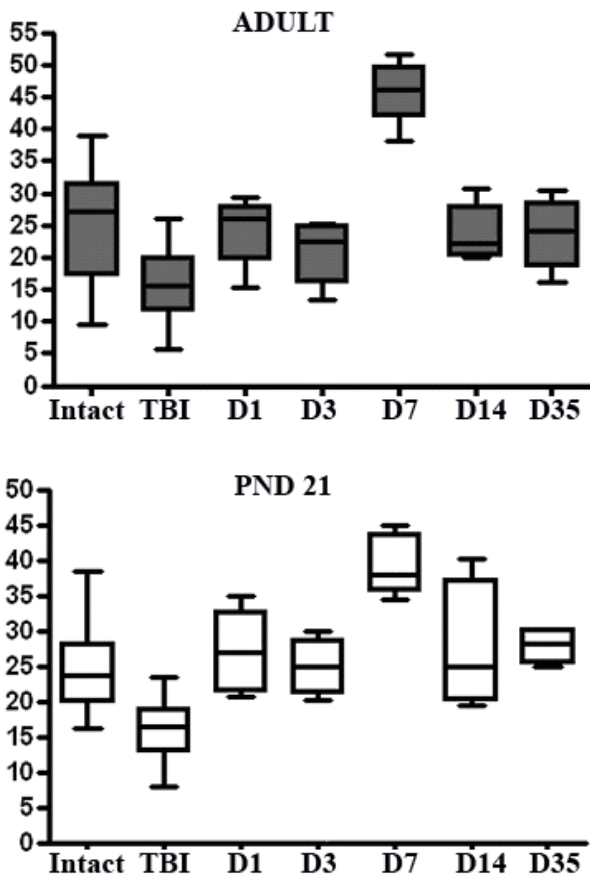


Fig. 1. Schematics of local ipsi-lateral cortical perfusion changes in different time points during 35 day period, measured by laser doppler device. X-axis – timing, Y-axis – perfusion, expressed in mLLD/min/100gTissue

The patterns of perfusion changes are similar in both groups, adult and immature (PND 21): after expressed drop immediately after injury it has trends toward restoration in next post injury days 1 and 3, then has prominent increase at post injury day 7 and restoration toward pre injury levels in the rest time of monitoring.

The p values for every time point in both groups are $>0,05$; treatment between groups is not statistically different.

Next we examined brain slices stained for vascular proliferation with Esculentum Lectin. Enormously large dilated blood vessels appear at the 7 days post injury in both groups, coinciding with the maximal perfusion, registered by doppler monitoring, moreover on same day activated microglia/macrophages were most prominent within the ipsi-lateral cortex and hippocampus of both age groups (fig. 2,3).

The fact of acute decreasing of the blood flow immediately after injury still demands further understanding. Recent papers show the connection between the CBF decrease and NO

level reduction after moderate TBI, increase of the cytokines expression [2]. Moderate, parasagittal experimental TBI caused a significant decrease in absolute blood flow as measured by LDF when compared with the respective baseline control group. Changes were observed within minutes of TBI and were not significantly different at 30 and 60 min [6,11].

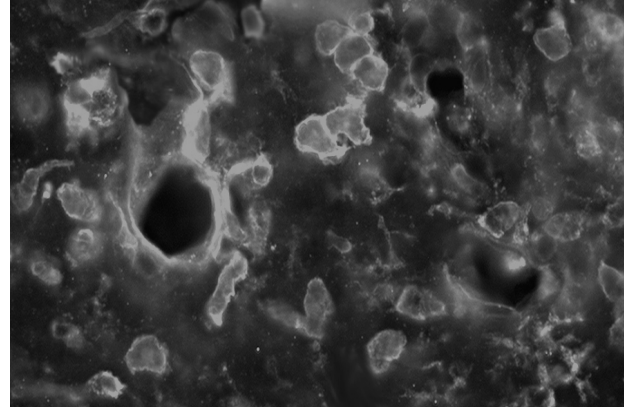


Fig. 2. Ipsilateral cortex of immature animal at post injury day 7, stained with Esculentum Lectin for both activated microglia/macrophages and vascular proliferation. Magnification X100

Fig. 3. Ipsilateral cortex of adult animal at post injury day 7, stained with Esculentum Lectin for both activated microglia/macrophages and vascular proliferation. Magnification X100

Trauma impairs the ability of the brain to regulate CBF, the cerebrovascular response after TBI may be inadequate. Destruction of cortical regions could effectively produce deafferentation in subcortical and cortical target regions resulting in a reduced energy requirement and metabolic rates [12].

As flow and metabolism are tightly coupled after cortical injury, reduced flow in some of these regions would follow the reduced metabolic rate [8,15,17,18]. The blood vessel can participate in the regulation of blood flow by changing its own structure, a process known as vascular remodeling [7]. The processes involved in vascular remodeling include cellular hypertrophy and hyperplasia, as well as enhanced protein synthesis [19]. So, the reduction of regional CBF immediately after severe TBI onset could be explained by

the changing of metabolic histochemical composition of the brain and caliber of the vessels, but the symmetric changes in CBF in immature and mature brain on day 7 demands further investigation and understanding.

Lectin-stained activated microglia/macrophages could be one of most important producers of non-constitutional iNOS activity and nitric oxide [23], the most potent vasodilator. Similar changes in macrophagal activity and enlarged vessel diameters coincide with the maximal perfusion on day 7 in both groups of adults and immature.

Together, our findings demonstrate an age-dependent temporal pattern of local perfusion after traumatic brain injury and suggest that activated microglia/macrophages may be determinants of both the early injury response and wound healing events including revascularization of the injured cortex. Similar types of changes both in perfusion and vascular remodeling gives new insights in unveiling of the participation of cortical perfusion in secondary injury of TBI. Being an influent factor in outcomes of TBI, cortical perfusion is not the determinant of increased vulnerability of immature to neurotrauma.

REFERENCES

1. Adams J.H., Graham D.I., Gennarelli T.A. Head Injury in man and experimental animals: neuropathology // *Acta Neurochir Suppl.* – 1983. - N32. – P. 15-30.
2. Ahn M.J., Sherwood E.R., Prough D.S., Lin C.Y., DeWitt D.S. The effects of traumatic brain injury on cerebral blood flow and brain tissue nitric oxide levels and cytokine expression // *J Neurotrauma.* – 2004. - vol 21. - N10. – P. 1431-1442.
3. Al-Turki A., Armstead W.M. Altered release of prostaglandins by opioids contributes to impaired cerebral hemodynamics following brain injury // *Crit Care Med.* – 1998. – N 26(5). – P. 917-25.
4. Armstead W.M. Endothelins and the role of endothelin antagonists in the management of posttraumatic vasospasm // *Curr Pharm Des.* – 2004. – N 10(18). – P. 2185-92.
5. Armstead W.M. Role of endothelin in pial artery vasoconstriction and altered responses to vasopressin following brain injury // *J Neurosurg.* – 1996. - N85. – P. 901-907.
6. Bedell E.A., DeWitt D.S., Uchida T., Prough D.S. Cerebral pressure autoregulation is intact and is not influenced by hypothermia after traumatic brain injury in rats // *J Neurotrauma.* – 2004. – N 21(9). – P. 1212-22.
7. Brownlee R.D., Langille B.L. Arterial adaptations to altered blood flow // *Can J Physiol Pharmacol.* – 1991. – N 69(7). – P. 978-83.
8. Bryan R.M.Jr., Cherian L., Robertson C. Regional cerebral blood flow after controlled cortical impact injury in rats // *Anesth Analg.* – 1995. – N 80(4). - P. 687-95.
9. Busto R., Dietrich W.D., Blobus M.Y., Alonso M., Ginsberg W.D. Extracellular release of serotonin following fluid-percussion brain injury in rats // *J Neurotrauma.* – 1997. - N14. – P. 35-42.
10. Cherian L., Chacko G., Goodman J.C. et al: Cerebral hemodynamic effects of phenylephrine and L-arginine after cortical impact injury // *Crit Care Med.* – 1999. - N27. – P. 2512-2517.
11. Cortez S.C., McIntosh T.K., Noble L.J. Experimental fluid percussion brain injury: vascular disruption and neuronal and glial alterations // *Brain Res.* - 1989. - N482. – P. 271-282.
12. DeWitt D.S., Mathew B.P., Chaisson J.M., Prough D.S. Peroxynitrite reduces vasodilatory responses to reduced intravascular pressure, calcitonin gene-related peptide, and cromakalim in isolated middle cerebral arteries // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2001. – N 21(3). – P. 253-61.
13. Dixon C.E., Clifton G.L., Lighthall J.W., Yaghmai A.A., Hayes R.L. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat // *J Neurosci Methods.* – 1991. - N 39(3). P. 253-62.
14. Durkin M.S., Olsen S., Barlow B., Virella A., Connolly E.S.Jr. The epidemiology of urban pediatric neurological trauma: evaluation of, and implications for, injury prevention programs // *Neurosurgery.* – 1998. - N42. – P. 300-310.
15. Engelborghs K., Haseldonckx M., Van Reempts J., Van Rossem K., Wouters L., Borgers M., Verlooy J. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in an experimental model of traumatic brain injury // *J Neurotrauma.* – 2000. – N 17(8). – P. 667-77.
16. Fan P., Yamauchi T., Noble L.J., Ferriero D.M. Age-dependent differences in glutathione peroxidase activity after traumatic brain injury // *J Neurotrauma.* – 2003. – N 20(5). – P. 437-45.
17. Golding E.M., Robertson C.S., Bryan R.M.Jr. Comparison of the myogenic response in rat cerebral arteries of different calibres // *Brain Res.* – 1998. – N 785. – P. 293-298.
18. Golding E.M., Robertson C.S., Bryan R.M.Jr. The consequences of traumatic brain injury on cerebral blood flow and autoregulation: a review // *Clin Exp Hypertens.* – 1999. - N21. – P. 299-332.
19. Golding E.M. Sequelae following traumatic brain injury. The cerebrovascular perspective // *Brain Res Brain Res Rev.* – 2002. – N 38(3). – P. 377-88.
20. Haberl R.L., Heizer M.L., Marmarou A., Ellis E.F. Laser-Doppler assessment of brain microcirculation: effect of systemic alterations // *Am J Physiol.* – 1989. – N 256(4 Pt 2). – P. 1247-54.
21. Hlatky R., Valadka A.B., Robertson C.S. Intracranial hypertension and cerebral ischemia after severe traumatic brain injury // *Neurosurg Focus.* – 2003. – vol. 15. – N 14(4). – P. 2.
22. Jaggi J.L., Obrist W.D., Gennarelli T.A., Langfitt T.W. Relationship of early cerebral blood flow and metabolism to outcome in acute head injury // *J Neurosurg.* – 1990. – N 72(2). – P. 176-82.
23. Koshinaga M., Katayama Y., Fukushima M., Oshima H., Suma T., Takahata T. Rapid and widespread microglial activation induced by traumatic brain injury in rat brain slices // *J. Neurotrauma.* - 2000. - N17. – P. 185-192.
24. Kraus J.F., McArthur D.L. Epidemiologic aspects of brain injury // *Neurol Clin.* – 1996. – N 14(2). – P. 435-50.
25. Langfitt T.W., Obrist W.D., Gennarelli T.A., O'Connor M.J., Weeme C.A. Correlation of cerebral blood flow with outcome in head injured patients // *Ann. Surg.* - 1977. - N186. – P. 411-414.
26. Levin H.S., Aldrich E.F., Saydjari C., Eisenberg H.M., Foulkes M.A., Bellefleur M. Severe head injury in children: experience of the Traumatic Coma Data Bank // *Neurosurgery.* - 1992. - N31. – P. 435-443.
27. Luerssen T.G., Klauber M.R., Marshall L.F. Outcome from head injury related to patient's age. A longitudinal prospective study of adult and pediatric head injury // *J. Neurosurg.* – 1988. – N 68(3). – P. 409-16.
28. Narayan R.K., Michel M.A. The Clinical Trials in Head Injury Study Group: Clinical trials in head injury // *J Neurotrauma.* – 2002. - N19. – P. 503-557.
29. Robertson C.S., Contant C.F., Gokaslan Z.L., Narayan R.K., Grossman R.G. Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1992. - N55. – P. 594-603.
30. Sato M., Chang E., Igarashi T., Noble L.J. Neuronal injury

and loss after traumatic brain injury: time course and regional variability // Brain Res. - 2001. - N 917(1). - P. 45-54.

31. Stern M.D., Lappe D.L., Bowen P.D., Chimosky J.E., Holloway G.A.Jr., Keiser H.R., Bowman R.L. Continuous measurement of tissue blood flow by laser Doppler spectroscopy // Am. J. Physiol. - 1977. - N232. - P. 441-448.

32. Tong W., Igarashi T., Ferriero D.M., Noble L.J. Traumatic brain injury in the immature mouse brain: characterization of regional vulnerability // Exp Neurol. - 2002. - N 176(1). - P. 105-16.

33. Voulgaris S.G., Partheni M., Kaliora H., Haftouras N., Pes-sach I.S., Polyzoidis K.S. Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma // Med Sci Monit. - 2005. - vol. 24. - N 11(2). - P. 49-52.

34. Wardell K., Jakobsson A., Nilsson G.E. Laser Doppler perfusion imaging by dynamic light scattering // IEEE Trans Biomed Eng. - 1993. - N40. - P. 309-316.

SUMMARY

CORTICAL PERFUSION IS AN IMPORTANT FACTOR, BUT NOT A DETERMINANT OF INCREASED VULNERABILITY OF IMMATURE TO TBI

Manvelyan H.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi

Traumatic brain injury is a major health problem worldwide and main reason of mortality and morbidity in children and young adolescents, meanwhile there is clinical evidence that TBI to children younger than 4 years of age has been shown to cause significantly more severe cognitive and motor deficits. The biologic factors that contribute to this vulnerability are not understood yet. In this work we are investigating the role of local cerebral perfusion disturbances and vascular proliferation in involvement of secondary injury and probable participation in age-dependent vulnerability. Similar patterns of perfu-

sion changes in both age groups proves, that despite of high importance of cerebral blood flow in prognosis and outcomes, local perfusion is not of the determinants of increased vulnerability of immature to TBI.

Key words: experimental traumatic brain injury, developing immature brain, cortical perfusion.

РЕЗЮМЕ

ЛОКАЛЬНАЯ КОРКОВАЯ ПЕРФУЗИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНЫМ ФАКТОРОМ, НО НЕ ДЕТЕРМИНАНТОЙ ПОВЫШЕННОЙ УЯЗВИМОСТИ ИНДЕФИНИТИВНОЙ ЦНС ПРИ НЕЙРОТРАВМЕ

Манвелян О.М.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является значимой медицинской проблемой во всем мире и основной причиной смертности и нетрудоспособности у молодых. Клинические данные свидетельствуют о том, что дети моложе 4-х лет при нейротравме имеют худший исход, более выраженный моторный и познавательный дефицит. Биологические факторы такой уязвимости до сих пор не выяснены. В этой работе мы начинаем исследование роли локальных нарушений мозгового кровообращения в поврежденной коре и сосудистой пролиферации при развитии вторичных осложнений и их возможном участии в определении уязвимости, зависимой от возраста. Одинаковый тип нарушений кровотока в исследуемых возрастных группах доказывает, что несмотря на важную роль, которую играет мозговой кровоток в определении исхода ЧМТ, локальная перфузия не является детерминантой повышенной уязвимости индеквивитивного головного мозга при нейротравме.

Научная публикация

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Мерабишвили Н.В., Камладзе С.О., Сулаберидзе Г.Т.

Тбилисский родильный дом N2

Ежегодно в мире более чем у 200 млн. женщин наступает беременность, в большинстве случаев заканчивающаяся благополучными родами. Нередко беременность и роды протекают с осложнениями, вызванными экстрагенитальными заболеваниями, среди них чаще встречаются заболевания пищеварительной системы. По данным некоторых авторов, хронические заболевания печени и желчного пузыря обнаруживаются в 3-5% случа-

ев [7,9,11-13], иногда заболевания органов пищеварительного тракта диагностируются после нормальных родов. Особый интерес представляет желчнокаменная болезнь, которая диагностируется у 10% населения, причем у женщин в 2-7 раз чаще, чем у мужчин. Пик желчекаменобразования у женщин совпадает с репродуктивным периодом и физиологическая беременность служит "пусковым механизмом" патологических процессов в жел-

чевыводящей системе. При беременности возникают физиологические изменения желчевыводящей системы, обусловленные комплексом сложных метаболических сдвигов. В их основе лежат гормональные перестройки в организме матери и плода. Однако, у части женщин после беременности указанные физиологические изменения трансформируются в патологические состояния – заболевания желчного пузыря, которые выявляются спустя много лет после родов. Это обстоятельство диктует необходимость отнести заболевания желчного пузыря ко “вторым женским заболеваниям после гинекологических” [6,8,10]. Отмеченное, в определенной степени, объясняется тем, что изменения гормонального фона во время беременности инициируют разные адаптационные механизмы, в том числе “переключают” энергетический обмен с углеводного на липидный [3]. Липидный обмен у беременных претерпевает существенные изменения [1]. Усиливаются окислительные процессы, происходит повышенная утилизация холестерина в надпочечниках, плаценте для синтеза стероидных гормонов и кальцитриола в почках, что приводит к компенсаторной транзиторной гиперхолестеринемии. В крови увеличивается количество общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) повышается. Возникающая во время гестации физиологическая гиперлипидемия представляет собой метаболическую основу для развития “предстадии” желчно-каменной болезни – холестероза желчного пузыря. Между тем желчный пузырь при беременности является типичным органом-мишенью липидного дистресс-синдрома [1,4,5].

Наше предыдущее исследование [2] показало, что физиологическая дислипидемия с увеличением срока беременности усугубляется и может явиться метаболической основой развития “предстадии” желчно-каменной болезни – холестероза желчного пузыря.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение особенностей липидного обмена у беременных с хроническим холециститом и установление их корреляционных связей с показателями половых гормонов.

Материал и методы. Ретроспективное исследование проводилось по типу случай-контроль. Критериями включения являлись: репродуктивный возраст (17-45 лет), третий триместр беременности, согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: беременные с генитальными патологиями, которые могут влиять на биохимические показатели и гормональный спектр; острая или хроническая экстрагенитальная патология, которая также влияет на течение беременности и ее исход; отказ от участия в исследовании.

Основную группу, т.е. группу случаев, составили 33 беременных женщин с хроническим холециститом. Диагноз хронического холецистита ставился на основе ультразвукового исследования и клинических данных. Срок беременности в этой группе составил $36,8 \pm 0,4$ недель. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин с физиологическим течением беременности в третьем триместре. В процессе формирования основной и контрольной групп для предотвращения системных ошибок, с одной стороны, и для обеспечения гомогенности сравниваемых групп с другой – были учтены возраст пациентов, этническая принадлежность, демографические показатели.

Биохимическим методом измерялись показатели липидного обмена: ОХ, ЛПВП, триглицериды (ТГ). Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) вычислялся по формуле (1), ЛПНП – по формуле (2), индекс атерогенности (ИА) – по формуле (3).

$$\text{ЛПОНП} = \text{ТГ} / 5 \quad (1)$$

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{ЛПВП} - \text{ЛПОНП} \quad (2)$$

$$\text{ИА} = (\text{ОХ} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП} \quad (3)$$

РИА-иммунологическим методом также определялись прогестерон и эстрадиол. Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерной программы STATISTICA v 6.0 (StatSoft, USA).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показателей липидного обмена в обеих исследуемых группах приведены в таблице.

Таблица. Результаты исследования показателей липидного обмена в исследуемых группах

Параметры	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=30)
	средняя±SD	средняя±SD
ОХ, мг/дл	267,0±33,0	221,3±26,3
	p<0,001	
ЛПВП, мг/дл	50,4±8,4	57,5±9,4
	p=0,002	
ЛПНП, мг/дл	183,4±28,9	128,4±25,4
	p<0,001	
ТГ, мг/дл	191,4±52,1	216,6±57,8
ЛПОНП, мг/дл	38,3±10,4	43,3±11,6
ИА	5,4±0,8	2,8±1,0
	p<0,001	

Из таблицы явствует что, показатели ОХ, ЛПВП, ЛПНП и ИА достоверно ниже у больных хроническим холециститом по сравнению с контрольной группой, а уровни ТГ и ЛПОНП у женщин основной группы не отличаются от аналогичных показателей контрольной группы. Показатели половых гормонов – прогестерона и эстрадиола обеих групп приведены в диаграмме.

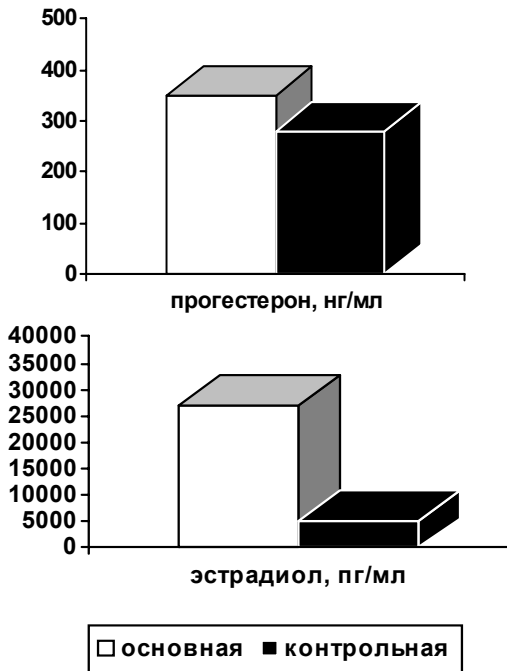


Диаграмма. Показатели половых гормонов – прогестерона и эстрадиола в исследуемых группах

На диаграммах показано, что оба показателя половых гормонов основной группы достоверно высокие по сравнению с таковыми контрольной группы.

Изучение корреляционной зависимости между показателями липидного обмена и половых гормонов выявило, что уровень ЛПВП в крови находится в обратной корреляционной зависимости с показателем прогестерона ($r=-0,4496$, $p=0,009$), а ТГ в прямой корреляционной зависимости с показателем эстрадиола ($r=0,9106$, $p<0,001$).

Таким образом, анализ данных проведенного нами исследования позволяет заключить, что физиологическая дислипидемия при беременности усугубляется, а при хроническом холецистите показатели липидного обмена еще более достоверно ухудшаются. Показатели половых гормонов в группе хронического холецистита достоверно повышаются по сравнению с контрольными показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Звенигородская Л.А., Бабурова Н.В., Шепелева С.Д., Ткачев В.Д. Клинико-морфологические изменения в печени больных с дислипидопротейнемией // Эксп. Клин. Гастро-

энтерол. – 2002. – N 18(3). – С. 29-32.

2. Мерабишвили Н., Камладзе С., Сулаберидзе Г. Особенности липидного обмена у беременных // Georgian Medical News. – 2006. – N 9(138). – P. 86-89.

3. Панин Л.Е., Третьякова Т.А., Русских Г.С. В кн.: Механизмы адаптации гомеостатических систем при действии на организм субэкстремальных и экстремальных факторов. – Новосибирск: 1980. – С. 83–87.

4. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром. - М.: ВЕДИ. - 2003.

5. Савельев В.С., Петухов В.А. Холестероз желчного пузыря. - М.: ВЕДИ. - 2002.

6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. - М.: Триада-Х. - 1999.

7. Beuers U., Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy—a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? // Hepatology. – 2006. – N 43(4). – P. 647-649.

8. McGrath B.A., Singh M., Singh T., Maguire S. Spontaneous common bile duct rupture in pregnancy // Int J Obstet Anesth. – 2005. – N 14(2). – P. 172-174.

9. Mutsukura T. Gallstone disease in pregnancy // Nippon Rinsho. – 1993. – N 51. - P. 1870-1874.

10. Pratt D.S. Cholestasis and cholestatic syndromes // Curr Opin Gastroenterol. – 2005. – N 21(3). – P. 270-274.

11. Ropponen A., Sund R., Riikonen S., Ylikorkala O., Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study // Hepatology. – 2006. – N 43(4). – P. 723-728.

12. Rutherford A.E., Pratt D.S. Cholestasis and cholestatic syndromes // Curr Opin Gastroenterol. – 2006. – N 22(3). – P. 209-214.

13. Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis // J Long Term Eff Med Implants. – 2005. – N 15(3). – P. 329-338.

SUMMARY

PECULIARITIES OF LIPID METABOLISM IN PREGNANT PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS

Merabishvili N., Kamladze S., Sulaberidze G.

Tbilisi Maternity Unit N2

Chronic diseases of gall-bladder are found in 3-5% of pregnancies. Lipid metabolism also undergoes essential changes. The aim of our investigation was to study the peculiarities of lipid metabolism in pregnant patients with chronic cholecystitis. 33 pregnant patients with chronic cholecystitis have been investigated. The duration of pregnancy was $36,8 \pm 0,4$ weeks. Control group consisted of 30 practically healthy pregnant patients in the third trimester. All parameters of lipid metabolism have been determined by biochemical analysis. The parameters of lipid metabolism became significantly impaired in patients with chronic cholecystitis in comparison with controls. They revealed significant both direct and inverse correlations with sex hormones. Obtained results point the organism adaptive mechanisms expressed in the increase of antiatherogenic fraction of total cholesterol; also the influence of sex hormones. In pregnancy, physiological dyslipidemia increases, which is metabolic basis for the development of “prestage” of gall-stone – cholestasis of gall-bladder.

Key words: pregnancy, cholelithiasis, lipid metabolism, sex hormones, lipid distress syndrome.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Мерабишвили Н.В., Камладзе С.О., Сулаберидзе Г.Т.

Тбилисский родильный дом N2

Хронические заболевания желчного пузыря обнаруживаются у 3-5% беременных. У беременных липидный обмен претерпевает существенные изменения. Целью нашего исследования явилось изучение особенностей липидного обмена у беременных с хроническим холециститом.

Нами обследованы 33 беременных женщин с хроническим холециститом со сроком беременности $36,8 \pm 0,4$ недель. Контрольную группу составили 30 практически здоровых беременных в третьем триместре. Показатели липидного обмена

на изучали биохимическим методом, РИА-иммунологическим методом - прогестерон и эстрадиол. Выявлено, что параметры липидного обмена у больных с хроническим холециститом статистически достоверно ухудшаются по сравнению с контролем и проявляют достоверную как прямую, так и обратную коррелятивную зависимость с показателями половых гормонов. Полученные результаты указывают на развитие адаптационных механизмов, протекающих в организме, что проявляется в увеличении антиатерогенной фракции общего холестерина и на влияние половых гормонов.

С наступлением беременности, физиологическая дислипидемия усугубляется, что, очевидно, является метаболической основой развития "предстадии" желчно-каменной болезни – холестероза желчного пузыря.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,
проф. П.Я. Кинтраиа*

Научная публикация

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Хецуриани Т.Р., Чабашвили Н.М., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет

Преэклампсия – специфический синдром, который клинически проявляется спустя 20 недель беременности и сопровождается повышением артериального давления, протеинурией и отеком. Преэклампсия встречается у 2-7% беременных и является основной причиной смертности рожениц в США и Западной Европе. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении этиологии и патогенеза преэклампсии, усовершенствовании методов лечения, по сей день, имеется множество неразрешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что клинические проявления преэклампсии - изменения реактивности кровеносных сосудов, включая ангиоспазм и мультиорганную патологию, в значительной мере обусловлены развитием патологических изменений в эндотелии кровеносных сосудов [9,10]. Выказано предположение, что в развитии структурных и функциональных изменений эндотелия кровеносных сосудов, наряду с генетическими, иммунологическими и диетическими факторами, важную роль играет окислительный стресс [10,11]. По мнению некоторых авторов, основным фактором, вызывающим

дисфункцию эндотелия при эклампсии, является плацента [18]. Гипоксия и окислительный стресс, развившиеся в плаценте под воздействием стрессорных факторов, способствуют ее физиологической дисфункции, активации циклооксигеназы (COX-2), усиленному образованию простагландинов, тромбоксанов, эндотелина-1 и TNF- α [19], что может вызвать дисфункцию эндотелия в организме матери.

Целью исследования явилось установление изменений содержания вазоактивных соединений (оксида азота и эндотелина) в крови во время преэклампсии.

Материал и методы. Клинические наблюдения и лабораторные исследования проведены на 28-и женщинах, среди них 7 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста, 10 - беременных с физиологическим течением беременности, 11 - беременных женщин с преэклампсией. Диагноз преэклампсии ставился на основе критериев современной классификации [6]. В частности, систолическое артериальное давление на 20-ой неделе гестации составило >140 мм рт. ст., диастолическое - >90 мм рт. ст. Отмечались протеинурия, отеки.

Исследуемые женщины представляли контингент рода имени св. Анны и св. Акима. Нами изучался анамнез беременных. С учетом особенностей проводимого исследования беременные с инфекционными или экстрагенитальными заболеваниями и различными пороками не были включены в исследуемые группы.

ЭПР спектроскопические исследования проводились на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия) сверхвысокой частоты 9,77 ГГц и частотой модуляции 50 кГц. С целью определения свободного оксида азота в крови применяли спин-ловушку диэтилдитиокарбомат натрия (DETC) (Sigma). Кровь инкубировали с DETC (0,34 мг/мл) и с Fe²⁺-цитратом натрия (0,03 мг FeSO₄·7H₂O+3,7 мг) в течение 10 мин. при комнатной температуре, после чего замораживали при температуре жидкого азота. Регистрацию ЭПР спектров комплексов NO-Fe²⁺ - (DETC) проводили при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 20 мВт [1].

Содержание эндотелина-1 в крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора реактивов (Endothelin-1 Enzyme Immunoassay Kit, Cayman Chemical).

Результаты и их обсуждение. В таблице представлены показатели содержания свободного оксида азота и эндотелина-1 в крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста, беременных с физиологическим течением и осложненной преэклампсией (III триместр). Из данных приведенных в таблице следует, что у женщин с физиологическим течением беременности содержание свободного оксида азота (NO) и эндотелина-1 в крови статистически достоверно не отличается от соответствующих показателей в крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. Во время осложненной преэклампсией беременности содержание свобод-

ного NO в крови уменьшается на 17%, а содержание эндотелина-1 увеличивается на 82% по сравнению с физиологическим течением беременности.

Многочисленные исследования свидетельствуют о значимой роли NO в патогенезе преэклампсии. В плаценте выявлены eNO- и iNO-синтазные системы [15,16].

Ввиду вазодилататорной активности оксида азота и его способности регулировать функции трофобластов [22], эта молекула играет важную роль в регуляции течения физиологической беременности, оказывает влияние на имплантацию и дифференциацию бластоцитов в плаценту, подвижность, способность инвазии и апоптоз реснитчатых трофобласт [4].

В литературе существуют противоречивые данные об изменении метаболизма NO при преэклампсии. Во время эклампсии некоторые авторы отмечают интенсификацию синтеза оксида азота, обусловленную, по-видимому, индуцированной окислительным стрессом усиленной экспрессией iNOS и адаптационной интенсификацией экспрессии eNOS в ответ на низкую перфузию ткани плаценты, гипоксию и увеличенную резистентность кровеносных сосудов [8]. Выявленное другими авторами снижение интенсивности синтеза оксида азота при преэклампсии является результатом мутации гена eNOS [21]. Т.Н. Hung и соавторы [10] считают, что уменьшение содержания оксида азота в плаценте может быть вызвано характерной для преэклампсии интенсификацией процессов свободнорадикального окисления, нарушением баланса между NO и супероксид-радикалами (O₂⁻) и трансформацией оксида азота в пероксинитрит. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о наличии остатков нитротирозина в плаценте при преэклампсии [15].

Таблица. Содержание свободного оксида азота и эндотелина-1 в крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста, беременных с физиологическим течением и осложненной преэклампсией

Группы / Показатели	Здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста	Беременные с физиологическим течением беременности (III триместр)	Беременные женщины с осложненной преэклампсией беременностью (III триместр)
NONONO, (мм/мг)	23,0±1,2	24,09±0,1 p ₁₂ >0,1	20,8±1,0 p ₁₃ >0,05 p ₂₃ <0,001
Эндотелин-1, (пг/мл)	0,7±0,07	0,7±0,08 P ₁₂ >0,2	1,2±0,09 P ₁₃ <0,01

Во время физиологической беременности оксид азота обеспечивает сохранение баланса между содержанием кислорода и интенсивностью митохондриального дыхания, регуляцию мембранного потенциала митохондрий, интенсивность окислительного метаболизма плаценты, защиту клеток от повреждения. Во время преэ-

ламписии, в условиях развившейся вследствие нарушения кровообращения глубокой гипоксии, нитрозилирование митохондриальных белков является одной из основных причин подавления митохондриального дыхания, истощения запасов аденозинтрифосфата, уменьшения ионных градиентов и гибели трофобластов.

Токсические продукты нарушенного метаболизма плаценты вызывают изменение вазоактивности кровеносных сосудов в системе кровообращения матери. В этом процессе особое место принадлежит таким вазоактивным соединениям, как оксид азота и эндотелин-1.

Среди причин выявленного нами уменьшения содержания оксида азота в крови беременных женщин с преэклампсией, по-видимому, имеет значение редокс-зависимая трансформация NO в пероксинитрит и ингибирующее воздействие характерного для преэклампсии избытка холестерина, на активность эндотелиальной NO-синтазы кровеносных сосудов [2].

Эндотелин-1 – эндогенный пептид, обладающий потенциально высокой вазоконстрикторной активностью. Во время третьего семестра патологической беременности нами выявлено увеличение уровня эндотелина-1 в крови. Следует отметить, что согласно данным литературы [13,20], уровень эндотелина-1 особенно высок в поздние сроки осложненной преэклампсией беременности, что свидетельствует об участии вазоактивного соединения не в инициации преэклампсии, а ее прогрессировании [7, 12]. Napolitano M. и соавторы [17] во время беременности, осложненной преэклампсией, выявили увеличение экспрессии мРНК по сравнению с физиологической беременностью. По мнению авторов, во время преэклампсии в ишемической плаценте возрастает секреция эндотелина-1 в ответ на снижение перфузии плаценты для компенсаторного усиления потока материнской крови по направлению к плоду [7]. Увеличение уровня эндотелина-1 также может быть обусловлено снижением его NO-индуцированного клиренса на фоне уменьшения содержания NO.

Эндотелин-1 в высоких концентрациях проявляет цитотоксическое действие на трофобласты, ингибирует их функции, пролиферацию и жизнеспособность, способствует дегенерации синцитиотрофобласт, развитию инфарктов и некрозов в плаценте. Кроме этого эндотелин-1 вызывает снижение продукции антиоксидантов в трофобластах (глутатиона и глутатион дисульфида), усиление образования цитотоксических агентов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида, липопероксидов) в материнской крови, способствуя интенсификации окислительного стресса, повреждению клеточных мембран эндотелиума кровеносных сосудов и усугублению эндотелиальной дисфункции [5]. Усиленной экспрессии эндотелина-1, также как и подавлению синтеза NO при преэклампсии, способствует избыток липопротеидов. Varden и соавторы показали, что в эндотелиальных клетках пуповины, выделенных из крови беременных с преэклампсией и инкубированных с LDL и HDL, выявлена усиленная экспрессия эндотелина-1 [3].

Интерес представляют данные о существовании отрицательной корреляции между содержанием эндотелина-1 и количеством Th-2 клеток в плазме крови во время преэклампсии и физиологической беременности [14]. Увеличение уровня эндотелина-1 ассоциируется с развитием дисбаланса лимфоцитов Th1/Th2.

Таким образом, следует заключить, что во время преэклампсии имеет место снижение NO в крови, что может быть обусловлено редоксзависимой трансформацией NO в пероксинитрит, а также низкой активностью эндотелиальной NO-синтазы. Увеличение содержания эндотелина-1 является, по-видимому, следствием ответной компенсаторной реакции на снижение перфузии плаценты; высокие концентрации эндотелина-1 цитотоксичны, а поэтому могут способствовать интенсификации окислительного стресса в трофобластах, повреждению клеточных мембран эндотелия кровеносных сосудов. Выявленные изменения в содержании NO и эндотелина-1 в крови беременных с преэклампсией, по всей вероятности, свидетельствуют о существенной роли NO и эндотелина-1 в патогенезе эндотелиальной дисфункции, либо ее иницировании, либо прогрессировании при преэклампсии беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галаган М.Е., Киладзе А.Ф., Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление на физико-химическом и физиологическом уровнях // Биофизика. – 1997. – N 3(42). – С. 687-692.
2. Adams M.R., Kinlay S., Blake G.J., Orford J.L., Ganz P., Selwyn A.P. Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: mechanisms in the genesis of ischemic syndromes // *Annu Rev Med.* – 2000. – N51. – P. 149-67.
3. Barden A., Beilin L.J., Both K., Ritchie J., Leedman P., Walters B.N., Michael C.A. Effects of lipoproteins from pre-eclamptic women on umbilical endothelial cell 6-oxo-prostaglandin f1 alpha and endothelin-1 synthesis, and nitric oxide synthase 3 mRNA expression // *Clin. Sci. (Lond).* – 1999. – N 97(6). – P. 697-706.
4. Dash P.R., Cartwright J.E., Whitley G.S. Nitric oxide inhibits polyamine-induced apoptosis in the human extravillous trophoblast cell line SGHPL-4 // *Hum Reprod.* – 2003 – N 18(5). – P. 959-68.
5. Fiore G., Florio P., Micheli L., Nencini C., Rossi M., Cerretani D., Ambrosini G., Giorgi G., Petraglia F. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – N 90(7). – P. 4205-10.
6. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G., Green L.A., Lindheimer M.D., McNellis D., Roberts J.M., Sibai B.M., Taler S.J. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure Pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – vol. 183. – P. S1-S22.
7. Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T., Bennett W.A., Khalil R.A. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction // *Microcirculation.* – 2002. – N 9(3). – P. 147-60.
8. Haddad E.K., Duclos A.J., Lapp W.S., Baines M.G. Early embryo is associated with prior expression of macrophage activation markers

- in the deciduas // J. Immunol. – 1997. - N158. – P. 4886-4892.
9. Hubel C.A. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia // Society of the Experimental Biology and medicine. – 2000. - vol. 222. - P. 222-235.
 10. Hung T.H., Skepper J.N., Charnock-Jones D.S., Burton G.J. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia // Circ Res. – 2002. – vol. 28. – N 90(12). – P. 1274-81.
 11. Jauniaux E., Watson A.L., Hempstock J., Bao Y.-P., Skepper J., Burton G.J. Onset of maternal arterial Blood flow and placenta oxidative stress // Am. J. Pathol. – 2000. - N157. - P. 2111-2122.
 12. Khalil R.A., Granger J.P. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2002. – N 283(1). – P. 29-45.
 13. Khedun S.M., Naicker T., Moodley J. Endothelin-1 activity in pregnancy // J Obstet Gynaecol. – 2002. – N 22(6). – P. 590-3.
 14. Kuwajima T., Suzuki S., Yoneyama Y., Sawa R., Asakura H., Araki T. Relation between plasma endothelin 1 levels and T helper 1: T helper 2 cell immunity in women with preeclampsia // Gynecol Obstet Invest. – 2001. – N 52(4). – P. 260-3.
 15. Myatt L., Eis A.L., Brockman D.E., Kossenjans W., Greer I., Lyall F. Inducible (type II) nitric oxide synthase in human placental villous tissue of normotensive, pre-eclamptic and intrauterine growth-restricted pregnancies // Placenta. – 1997. – N 18(4). – P. 261-8.
 16. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia // Endocrine. – 2002. – N 19(1). – P. 103-11.
 17. Napolitano M., Miceli F., Calce A., Vacca A., Gulino A., Apa R., Lanzone A. Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxide synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic placentas // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – N 85(6). – P. 2318-23.
 18. Redman C.W. Current topic: pre-eclampsia and the placenta // Placenta. – 1991. – N 12(4). – P. 301-8.
 18. Redman C.W., Sacks G.P., Sargent I.L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy // Am J Obstet Gynecol. – 1999. – N 180(2 Pt 1). – P. 499-506.
 19. Slowinski T., Neumayer H.H., Stolze T., Gossing G., Halle H., Hocher B. Endothelin system in normal and hypertensive pregnancy // Clin Sci (Lond). – 2002. – N 103 Suppl 48. – P. 446S-449S.
 20. Weiner C.P., Knowles R.G., Moncada S. Induction of nitric oxide synthases early in pregnancy // Am J Obstet Gynecol. – 1994. – N 171(3). – P. 838-43.
 21. Williams D.J., de Swiet M. The pathophysiology of preeclampsia // Intensive Care Med. – 1997. – N 23(6). – P. 620-9.

SUMMARY

ROLE OF ENDOTHELIN-1 AND NITRIC OXIDE LEVEL IN PATHOGENESIS PREECLAMPSIA

Khetsuriani T., Chabashvili N., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University

The changes in blood vessel endothelium have impact on pathogenesis of preeclampsia. The aim of the study was establishment of nitric oxide level (NO) and endothelin-1 content in blood during preeclampsia. The level of NO and content of endothelin-1 were studied in blood of healthy reproductive age nonpregnant, practically healthy pregnant patients, and patients with complicated pregnancy (preeclampsia) (III trem). The free NO

content was established by electron paramagnetic resonance (EPR) method using spin-trap Na diethyl-ditiocarbamate (DETC) (Sigma). Endothelin-1 content was determined by immuno-enzymatic method with Reagent Kit (Endothelin-1, Cayman Chemical). Free NO level and endothelin-1 content in blood was similar in both – healthy reproductive age nonpregnant women and practically healthy pregnant patients. It was unchanged during physiological pregnancy. During preeclampsia the free NO content was 10% decreased, and endothelin-1 content 71% increased compared to control (physiological pregnancy) level. Conclusion: during preeclampsia the low activity of endothelial NO-synthases and redox-dependent transformation of NO in peroxy-nitrite provoke decrease nitric oxide level in blood. Increase of Endothelin-1 content in blood may be compensatory to low placental perfusion during preeclampsia. High endothelin-1 is cytotoxicity, causes intensification of oxidative stress in trophoblasts and disorders of cell membranes of blood vessel endothelium. Free nitric oxide reduction and rising of endothelin-1 level in blood during preeclampsia causes redoubling of endothelial function.

Key words: nitric oxide level, endothelin-1 content, healthy pregnant patients, pregnant patients, preeclampsia.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Хецуриани Т.Р., Чабашвили Н.М., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет

Многочисленные факты свидетельствуют о важной роли патологических изменений в эндотелии кровеносных сосудов в патогенезе преэклампсии. Целью нашего исследования явилось установление изменений содержания вазоактивных соединений (оксида азота и эндотелина-1) в крови во время преэклампсии. Исследованы уровень свободного оксида азота (NO) и эндотелина-1 в крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста, беременных с физиологической и осложненной преэклампсией беременностью (III триместр). Содержание свободного NO в крови определяли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с применением спин-ловушки диэтилдитиокарбомата натрия (DETC) (Sigma). Содержание эндотелина-1 в крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов (Endothelin-1, Cayman Chemical). Показано, что у женщин с физиологическим течением беременности содержание свободного оксида азота (NO) и эндотелина-1 в крови статистически достоверно не отличается от соответствующих показателей в крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. Во время осложненной преэклампсией беременности содержание свободного NO в крови уменьшается на 17%, а содержание эндотелина-1 увеличивается на 82% по сравнению с физиологическим течением беременности. Таким образом, следует заключить, что во время преэклампсии имеет место снижение NO в крови, что может быть обусловлено редоксзависимой трансформацией NO в пероксинитрит, а также низкой активностью эндотелиальной NO-синтазы. Увеличение содержания эндотелина-1 является, по-видимому, следствием ответной

компенсаторной реакции на снижение перфузии плаценты; высокие концентрации эндотелина-1 цитотоксичны, а поэтому могут способствовать интенсификации окислительного стресса в трофобластах, повреждению клеточных мембран эндотелия кровеносных сосудов. Выявленные изменения в содержании NO и эндотелина-1 в крови беременных с преэклампсией, по всей вероятности, свиде-

тельствуют о существенной роли NO и эндотелина-1 в патогенезе эндотелиальной дисфункции, ее инициации, либо прогрессировании при преэклампсии беременных.

*Рецензенты: действ. член АМН Грузии,
проф. П.Я. Кинтраиа; д.м.н., проф. Н.А. Антелава*

Научная публикация

ЭКТОПИЯ ШЕЙКИ МАТКИ И ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Джангидзе М.А., Мусеридзе Н.Г., Закарая Л.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии

Проблема планирования семьи, составной частью которой является контрацепция, по сей день остается актуальной для всех стран мира – как развитых, так и развивающихся. В странах с высокой рождаемостью ее внедрение в практику позволяет существенно повлиять на качественные показатели службы охраны здоровья матери и ребенка.

До настоящего времени в нашей стране основным средством регуляции рождаемости все еще остается искусственный аборт, приносящий большой вред здоровью женщины.

Высокая частота аборт и связанные с ними осложнения свидетельствуют о необходимости поиска наиболее эффективных и безопасных методов контрацепции, широкое применение которых, по данным экспертов, может снизить материнскую и детскую смертность на 25-50% [4].

Несомненно, идеального метода контрацепции не существует, каждый из них обладает определенными преимуществами и недостатками. В настоящее время гормональная контрацепция относится к наиболее распространенным методам регуляции рождаемости, т.к., в отличие от других методов, обладает практически 100% эффектом и в тоже время является обратимой. В настоящее время, по меньшей мере, 200 млн. женщин в различных странах мира употребляют оральные контрацептивы (ОК) [6].

На сегодняшний день в мире насчитывается около 500 различных видов ОК. Изменились как состав, так и каче-

ство этих препаратов, что привело к снижению побочных эффектов и осложнений и повышению их безопасности.

Если степень риска развития осложнений при гормональной контрацепции сравнить с риском развития осложнений, связанных с аборт и родами, то становится очевидным, что контрацепция является одним из наиболее безопасных методов регуляции рождаемости и снижения материнской смертности.

Проблема безопасности ОК является предметом постоянного обсуждения, приобретая особую актуальность в настоящее время в связи с разработкой и внедрением новых гормональных контрацептивов (ГК), сводящих до минимума частоту побочных явлений и осложнений. Однако, несмотря на широкий арсенал ГК, их применение в разных сочетаниях, режимах и дозах не решает эту проблему. Уменьшение дозы эстрогенного компонента в новых ГК предполагает снижение числа возможных побочных реакций [2] и, вероятно, опасности развития рака шейки матки. Не установлена также зависимость между химической структурой ОК и возможностью возникновения злокачественных новообразований шейки матки. Трудность трактовки отдельных сообщений, касающихся возникновения опухолей во время применения ОК, связана с использованием пациентками в течение многих лет препаратов, содержащих различные дозы эстрогенного и гестагенного компонентов, а также разных схем приема ОК.

Проблема диагностики и лечения заболеваний шейки матки у нерожавших женщин относится к актуальным вопросам акушерства и гинекологии. Несмотря на оп-

ределенные успехи в решении данной проблемы, интерес к ней, тем не менее, не ослабевает, поскольку по сей день является дискуссионным и не до конца решенным вопросом - эктопия шейки матки является вариантом физиологической нормы или фоновым процессом шейки матки; если считать эктопию фоновым заболеванием, то возникает проблема ее лечения.

По данным некоторых авторов, у 70% новорожденных девочек на шейке матки отмечается эктопия, которую связывают с особенностями органогенеза, более интенсивной пролиферацией высокого плоского эпителия под воздействием эстрогенов, продуцируемых материнским организмом [7]. С началом половой жизни эктопия, преимущественно, определяется на влагалищной части шейки матки. "Bethesda system" является наиболее современной классификацией, которую используют цитологи большинства стран Америки. В эту классификацию псевдоэрозия не внесена. Ее отдельные виды именуется следующими терминами: железистая гиперплазия, резервноклеточная гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия [1]. В процессе становления гормональной системы молодой женщины в переходной зоне нередко наблюдается процесс плоскоклеточной метаплазии, что расценивается как вариант физиологической нормы [4].

По данным экспертов ВОЗ, эктопия шейки матки не является противопоказанием для ГК, так как большинством зарубежных исследователей и согласно классификации кольпоскопической терминологии (Рим, 1990) она рассматривается в качестве физиологической нормы [7]. Некоторые авторы считают, что ОК ведут к гиперплазии резервных клеток, плоскоклеточной микрожелезистой гиперплазии эндоцервикса вплоть до атипической микрожелезистой гиперплазии [10,14,17]. Проведенные в последние годы исследования, касающиеся приема современных ГК третьего поколения, выявили их положительное воздействие на состояние шейки матки при эктопии и показали, что низкодозированный препарат марвелон способствует эпидермизации участка эктопии в сочетании с местным лечением [3,4,7].

По мнению ряда авторов [14], женщин, использующих ОК, можно условно отнести к группе риска развития рака шейки матки, т.к. эти пациентки раньше начинают половую жизнь, чаще меняют сексуальных партнеров, имеют в анамнезе большее число аборт. Анализ данных литературы свидетельствует об отсутствии единого мнения о возможной связи между длительным приемом ОК и риском развития диспластических изменений эпителия шейки матки.

Несмотря на соответствующие многочисленным эпидемиологические исследования, данные о влиянии ОК на шейку матки противоречивы. Результаты наблюдения

позволили сделать вывод о возрастании процента развития преинвазивной карциномы шейки матки при длительном применении ГК. Аналогичные данные получены при ретроспективном анализе случаев развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) в зависимости от метода предупреждения беременности [9].

Проведенные эпидемиологические исследования [9], включающие наблюдения за женщинами, использующими ОК в течение длительного времени (10 лет), позволили выявить у них достоверное повышение частоты патологии шейки матки, по сравнению с женщинами, которые не использовали ГК. У женщин, длительное время использовавших ОК, отмечается высокая частота рака шейки матки.

Исследование 3800 женщин с инвазивным раком шейки матки, использующих ОК, свидетельствует о значительном повышении риска развития этой патологии в зависимости от длительного приема препаратов [9]. Дисплазии шейки матки у женщин, принимающих ОК, также возникают примерно в два раза чаще, чем у женщин не принимающих их [17]. Частота ее возникновения также связана с длительностью приема ОК. Следует учитывать, что исследовались различные по химической структуре и составу ГК.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния различных типов оральных гормональных контрацептивов на состояние шейки матки у молодых нерожавших женщин с эктопией.

Было проведено когортное исследование с использованием простого слепого метода. Данные были обработаны статистическим пакетом SPSS, для выявления, с одной стороны, корреляции между применением оральных гормональных контрацептивов и выявлением микроглангулярной гиперплазии, а с другой - для достоверности разницы между выявлением микроглангулярной гиперплазии до и после 6-и месяцев приема ОК. Был использован Pearson Correlation.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 114 нерожавших женщин в возрасте от 16 до 35 лет. Средний возраст пациенток составил 25 ± 3 лет, средняя продолжительность менструации - 5,08 дня. Нарушение менструального цикла в виде олигоменореи отмечалось у 8-и женщин. Все обследованные женщины жили регулярной половой жизнью. Средний возраст регулярной половой жизни составил $17,86 \pm 2,37$ лет. Изучение репродуктивной функции показало, что у пациенток основной группы в анамнезе были нежелательные беременности, которые во всех случаях завершились искусственными абортами. В процессе настоящего исследования 84 женщины из 114-и в течение 6-и месяцев принимали разного типа ОК. Беременность не

зарегистрирована ни в одном случае, т.е. контрацептивная эффективность препаратов составила 100%. Побочные реакции при использовании контрацептивов в виде рвоты, нагрубания молочных желез и депрессии составили 9%. Они наблюдались в первые 2 месяца приема препаратов и затем исчезали самостоятельно.

Исследования проводились как до начала приема препаратов, так и спустя 3-6 месяцев. I группу составили женщины (n=41), в течение 6-и месяцев принимавшие марвелон, II группу – 25 пациенток, получавшие в течение 6-и месяцев ригевидон, III группу – 18 женщин, которые принимали экслютон, IV (контрольную) группу - 30 женщин, не принимавших ОК.

Всем женщинам с эктопией, помимо общего гинекологического исследования, проводили цитологическое исследование мазков по методу Папаниколау из экто- и эндоцервикса. Мазки были окрашены по методу Папаниколау [1, 11, 15, 19]. Проводили также кольпоскопическое исследование. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Использовали морфометрию.

Как известно, эктопия шейки матки цитологически оценивается пролиферацией разного типа клеток: резервноклеточная гиперплазия, железистая гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, которые в некоторых случаях могут трансформироваться в фоновый процесс - микрогландулярную гиперплазию, являющуюся фактором развития рака шейки матки (диаграмма 1).

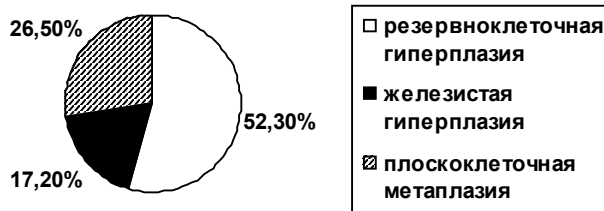


Диаграмма 1. Pap-smear test до начала приема контрацептивов

При проведении контрацепции, в течение 6-и месяцев, четко прослеживались изменения, которые зависели как от вида применяемого препарата, так и от продолжительности приема контрацептивов. Результаты влияния препаратов ригевидон и марвелон на состояние шейки матки у молодых нерожавших женщин с эктопией значительно отличались от таковых при применении препарата экслютон.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ цитологического исследования мазков из зоны трансформации показал, что через три месяца после приема контрацептивов микрогландулярная гиперплазия выявлялась в 45% случаев приема препаратов, из них при

приеме препарата ригевидон в 15,1% микрогландулярная гиперплазия трансформировалась из резервноклеточной гиперплазии; в 7,5% - из железистой гиперплазии, в 2,43% - из плоскоклеточной метаплазии; при приеме марвелона - спустя три месяца, микрогландулярная гиперплазия трансформировалась из резервноклеточной гиперплазии в 13,7% случаев, в 5,3% - из железистой гиперплазии и в 1,3% - из плоскоклеточной метаплазии, в то время, как при приеме препарата экслютон аналогичных изменений не выявлено (диаграмма 2).



Диаграмма 2. Трансформация эктопии в микрогландулярную гиперплазию спустя 3 месяца



Диаграмма 3. Трансформация эктопии в микрогландулярную гиперплазию спустя 6 месяцев

Сравнительный анализ цитологического исследования мазков из зоны трансформации показал, что спустя 6 месяцев после приема контрацептивов микрогландулярная гиперплазия выявлялась в 67% случаев приема препаратов, из них при приеме препарата ригевидон в 18,5% микрогландулярная гиперплазия трансформировалась из резервноклеточной гиперплазии; в 9,5% - из

железистой гиперплазии, в 5,3% - из плоскоклеточной метаплазии; при приеме марвелона - микрогланулярная гиперплазия трансформировалась из резервноклеточной гиперплазии в 15,5% случаев, из железистой гиперплазии - в 9,5% и из плоскоклеточной метаплазии - в 2,0%, а при приеме препарата экслютон в 5,0% микрогланулярная гиперплазия трансформировалась из резервноклеточной гиперплазии и в 1,7% - из железистой гиперплазии.

Сравнительный анализ кольпоскопических данных из зон трансформации показал, что спустя 3-6 месяцев

после приема препаратов ригевидон и марвелон чаще наблюдаются патологические изменения в зоне трансформации, чем при приеме препарата экслютон.

По результатам статистической обработки данных, пакетом SPSS выявлена корреляция между применением контрацептивов ригевидон и марвелон и трансформацией эктопии в микрогланулярную гиперплазию (таблица), что не наблюдалось при приеме препарата экслютон. Статистический анализ показал, что достоверным является показатель разницы между выявлением микрогланулярной гиперплазии до и после приема ГК.

Таблица. Показатели корреляции между применением контрацептивов ригевидон и марвелон и трансформацией эктопии в микрогланулярную гиперплазию Person Correlation

		JGUF	RIGEVID	MARVEL	EQKLUT	GIPER1 D	GIPER2 D	GIPER3 D	GIPER1 P	GIPER2 P	GIPER3 P
JGUF	Pearson Correlation	1	,448(**)	,317(**)	,259(**)	-,002	-,095	-,102	,373(**)	,250(**)	,153
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,001	,005	,981	,313	,282	,000	,007	,104
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
RIGEVID	Pearson Correlation	,448(**)	1	-,353(**)	-,325(**)	,191(*)	,050	,046	,264(**)	,097	,341(**)
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000	,042	,595	,630	,005	,306	,000
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
MARVEL	Pearson Correlation	,317(**)	-,353(**)	1	-,229(*)	,025	,068	,082	,282(**)	,254(**)	-,136
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	.	,014	,790	,470	,383	,002	,006	,150
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
EQKLUT	Pearson Correlation	,259(**)	-,325(**)	-,229(*)	1	-,282(**)	-,259(**)	-,276(**)	-,163	-,114	-,111
	Sig. (2-tailed)	,005	,000	,014	.	,002	,005	,003	,082	,228	,241
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
GIPER1_D	Pearson Correlation	-,002	,191(*)	,025	-,282(**)	1	-,259(**)	-,416(**)	,617(**)	-,273(**)	-,167
	Sig. (2-tailed)	,981	,042	,790	,002	.	,005	,000	,000	,003	,076
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
GIPER2_D	Pearson Correlation	-,095	,050	,068	-,259(**)	-,259(**)	1	-,294(**)	-,063	,365(**)	,013
	Sig. (2-tailed)	,313	,595	,470	,005	,005	.	,002	,505	,000	,890
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
GIPER3_D	Pearson Correlation	-,102	,046	,082	-,276(**)	-,416(**)	-,294(**)	1	-,399(**)	,059	,159
	Sig. (2-tailed)	,282	,630	,383	,003	,000	,002	.	,000	,536	,091
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
GIPER1_P	Pearson Correlation	,373(**)	,264(**)	,282(**)	-,163	,617(**)	-,063	-,399(**)	1	-,207(*)	-,160
	Sig. (2-tailed)	,000	,005	,002	,082	,000	,505	,000	.	,027	,089
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
GIPER2_P	Pearson Correlation	,250(**)	,097	,254(**)	-,114	-,273(**)	,365(**)	,059	-,207(*)	1	-,004
	Sig. (2-tailed)	,007	,306	,006	,228	,003	,000	,536	,027	.	,962
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
GIPER3_P	Pearson Correlation	,153	,341(**)	-,136	-,111	-,167	,013	,159	-,160	-,004	1
	Sig. (2-tailed)	,104	,000	,150	,241	,076	,890	,091	,089	,962	.
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114

Таким образом, результаты проведенного нами исследования дают право заключить, что препарат экслютон

имеет низкий процент трансформации в микрогланулярную гиперплазию по сравнению с препаратами ри-

гевидон и марвелон, препарат экслютон следует считать препаратом выбора у молодых нерожавших женщин с эктопией. Однако, несмотря на низкий процент трансформации в микрогландулярную гиперплазию, во время приема препарата экслютон с целью контрацепции необходим строгий динамический контроль кольпоскопического и цитологического исследований шейки матки с целью превенции более сложных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буркадзе Г. Цитология шейки матки. - Тб.: 2001. - 48 с.
2. Джангидзе М. Новые подходы к назначению эффективной и безопасной гормональной контрацепции: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - 2001. - 179 с.
3. Мамасьян О.В. Гормональная терапия низкодозированными оральными контрацептивами врожденной патологии шейки матки. - Марвелон 10 лет в России. - М.: 2000. - С. 56-58.
4. Назарова И.М., Кондриков М.И. Трехфазная контрацепция и патология шейки матки // Вестник. ассоц. ак. и гинек. - 2000. - N3. - С. 122-124.
5. Прилепская В.И., Колуриков Н.И., Назарова И.М. Морфологические особенности шейки матки у женщин, принимающих гормональную контрацепцию // Акушерства и гинекология. - 1991. - N2. - С. 6-8.
6. Прилепская В.И. Гормональная контрацепция. - МОО: "МЕД-пресс". - 1998. - 216 с.
7. Прилепская В.И. Эктопия и эрозия шейки матки. - МЕД-пресс: 2002. - 175 с.

8. Рудакова Е.Б. Псевдоэрозия шейки матки. Автореф. дисс... д-ра мед. наук - Омск: 1996.
9. Сильвия К.Р. Гинекология. - МЕД-пресс: 2004. - 520 с.
10. Шахламова М.Н. Клинико-морфологические особенности слизистой оболочки канала шейки матки при гормональной контрацепции // Акушерство и гинекология. - 1988. - N8. - С. 51-54.
11. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностики заболеваний шейки и тела матки. - Санкт-Петербург: SOTIS. - С. 200.
12. Хомасуридзе А.Г. Побочные эффекты оральной контрацепции // Ак. и гин. - 1983. - N1. - С. 25.
13. Crichow C.W., Winler-Hassen P. Eschenbach D.A., Kiviat NB, Koutssy LA, Stevens CE., Holmes K.K. Determinants of cervical exchoria and of cervical. ege. oral condaceptium, specific cervical infection, smoking and douching // Am. Y. obter. Gynec. - 1995. - vol. 173. - N2. - P. 534-43.
14. Dallenbach G. Hellweg. Fuctional morfologic changes in female sex organs induced by exogenous hormones - Spr. ver et al. - 1980. - 245 p.
15. George N. Peyanicolaou. Atlas of Exfoliative cytology. - Cambridge: 1985.
16. Thomas B.D., Ray R.W. Oral contraceptive and invasive ademocarcinomas and adenosquamous carimomus of the uterine cervix // Amer. Journ. of Epidemiol. - 1996. - vol. 144. - Issue 32. - P. 281-289.
17. Shaude H., Pallenbach-Hellweyli Schlacher K. "Functional Morphologic changes in Female Sex organs Induced by Exogenous Hormones. - Ed. Dallnbach G. - Hellwet-Berlin: 1980. - P. 191-198.
18. Smith T.S. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives ... systematic review // Faucet. - 2003. - N361. - P. 1159-67.
19. Robbins S.L. Pathologic Basis of Diseases N.B. - Saunders Company: 1994.

SUMMARY

ECTOPIA OF CERVIX OF THE UTERUS AND HORMONAL CONTRACEPTION

Jangidze M., Museridze N., Zakaraia L.

Tbilisi State Medical University

The aim of the study was the investigation of impact of different hormonal contraceptive drugs on cervix of uterus of young nullipara women with ectopia. Cytologic smears were examined using Pappanikolau method. Cohort study was carried out by using simple blind method.

The data were treated by statistics packet (SPSS). The results displayed correlation between taking the hormonal contraceptives Rigevidon and Marvelon and in transformation of ectopia

into micro glandular hyperplasia, which did not occur in taking medicine Exluton.

Drug Exluton is recommended for young nullipara women with ectopia to exclude micro glandular hyperplasia. In case of prescribing monophasic contraceptives for young nullipara women with ectopia cytological control of endo- and exo-cervix is recommended.

Key words: hormonal contraception, nullipara women, ectopia.

РЕЗЮМЕ

ЭКТОПИЯ ШЕЙКИ МАТКИ И ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Джангидзе М.А., Мусеридзе Н.Г., Закарая Л.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии

Целью данного исследования явилось установление влияния различных видов гормональных оральных контрацептивов на состояние шейки матки при эктопии у молодых

нерожавших женщин. Цитологические мазки обследовали по методу Папаниколау.

Проведено когортное исследование с использованием простого слепого метода. Данные были обработаны статистическим пакетом SPSS для выявления, с одной стороны, корреляции между применением оральных гормональных контрацептивов и выявлением микроглангулярной гиперплазии, а с другой - для достоверности разницы между выявлением микроглангулярной гиперплазии до и после 6-и месяцев после приема оральных контрацептивов. Был использован Pearson Correlation. Статистическая обработка данных пакетом SPSS выявила корреляцию между применением контрацептивов ригевидон и марвелон и трансформацией эктопии в микроглангулярную гиперплазию, что не наблюдалось при приеме препарата эксклютон. Статистический анализ показал, что достоверным является показатель разницы между микроглангулярной гиперплазией до и после приема гормональных контрацептивов.

На основании результатов проведенных нами исследований препаратом выбора при проведении гормональной контрацепции у молодых нерожавших женщин с эктопией является препарат эксклютон в связи с незначительным процентом трансформации в микроглангулярную гиперплазию, которая является диспластическим процессом. При назначении оральных контрацептивов на фоне эктопии необходим цитологический контроль эндо- и экзоцервикса: Pap-smear test и кольпоскопическое обследование до, на 3-ий и 6-ой месяцы после приема препаратов.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,
проф. П.Я. Кинтраиа*

Научный обзор

НЕПРИЯТНЫЙ ЗАПАХ ИЗО РТА – ГАЛИТОЗ

Читаишвили Н.Г., Мдзелури Т.Д., Дзагидзе Г.О., Чонишвили Х.В., Курашвили Н.О.

Стоматологическая клиника “Дент-Офис”

Галитоз - это устойчивый неприятный запах изо рта, которым страдает 50-60% населения земного шара.

Известно, что при общении с собеседником, страдающим галитозом, возникает дискомфорт. Однако часто человек с подобной проблемой даже не подозревает, поскольку адаптируется к запаху и, соответственно, ничего не предпринимает для его устранения. Зная о проблеме неприятного запаха, многие пациенты, страдающие этой патологией, пытаются решить вопрос самостоятельно, обращаясь к парфюму, освежающим ополаскивателям, спреям и жевательным резинкам. Однако, указанные способы маскируют неприятный запах только на короткий период. Реальное решение проблемы может быть достигнуто только после выявления причин неприятного запаха изо рта и подбора адекватного лечения.

Целью исследования явился анализ научной литературы за последние 10 лет по вопросам возникновения, развития и лечения галитоза для выявления эффективных средств диагностики, терапии и профилактики.

По мнению ряда авторов [1-4], основной группой химических соединений, вызывающих неприятный запах при выдохе у человека, являются летучие сернистые соединения – продукты метаболизма анаэробных бактерий. Из местных причин неприятного запаха изо рта

считается микробный налет на зубах, избыточное наложение микробных отложений на поверхности языка, болезни зубов, воспалительные заболевания пародонта и неполноценный уход за зубными протезами. Запах может появиться при любом воспалительном процессе в полости рта – заболеваниях десен, зубных абсцессах, кариозных полостях.

Многие исследователи [5,7-9,11,12] указывают, что значительным фактором развития неприятного запаха изо рта является также подавление слюноотделения, нарушающее самоочищение полости рта от пищевых остатков и способствующее снижению местного иммунитета. Все вышеизложенное создает условия для размножения микрофлоры и ингибиции бактериального ареала ротовой полости.

Метаболический синдром и сахарный диабет могут явиться причиной развития галитоза, который часто ассоциируется с тонзиллитом, ларингитом, фарингитом, трахеитом, патологиями верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Дисфункция печени, курение, голодание, стресс, дисгормональные явления, негативные медикаментозные эффекты среди других прочих причин являются факторами развития галитоза.

При хроническом гастрите с пониженной кислотностью замедляется переваривание белковых веществ. При-

ем желудочного сока, ферментных систем избавляет пациента от запаха. Субъективная оценка галитоза редко отражает объективную картину, что обусловлено привыканием рецепторов к собственному запаху и психологическими особенностями индивида.

Диагностика возникновения запаха изо рта. С целью определения запаха изо рта ватный тампон прикладывается к задней трети языка и через минуту оценивается наличие неприятного запаха [5-7]. Объективным методом оценки галитоза, по данным ряда авторов [7,9], считается метод хроматографии, который дает качественную и количественную оценку выдыхаемого воздуха изо рта. Актуальность проблемы неприятного запаха изо рта, широкое распространение этой патологии и спрос на лечение галитоза обусловили использование газоанализаторов, адаптированных к клиническим симптомам (портативный газовый хроматограф). Эти приборы оснащены высокоселективными фильтрами, позволяющими определить процент сернистых соединений в слюне, степень увлажненности полости рта, наличие гнильных бактерий [8-10]. Однако, чувствительность фильтров разных моделей может различаться отсутствием селективности по отношению к средствам гигиены, что искажает точность количественной оценки сероводорода. В день тестирования, перед визитом в клинику, пациент не должен использовать ментол-содержащих средств [11,12]. При тестировании пациент делает глубокий вдох и задерживает дыхание на весь период забора пробы. Прибор осуществляет забор воздуха и позволяет оценить эффективность лечения. С целью диагностики галитоза используются также микробиологические исследования для выявления бактерий, ставших причиной неприятного запаха изо рта.

По мнению Kleinberg I., Codipilly Dm., Lindhe J., [8,9], причины развития галитоза выявляются с помощью анамнеза, клинко-рентгенологических обследований (выявление очагов инфекции), микробиологических исследований (выявление связи с количеством *Treponemadenticola*, *Porphyromonas. gingivalis* и *Bacteroidesforsythus*), оцениваются также изменения в составе бактериального налета. Микробиологические тесты обеспечивают спектральный анализ ротовой жидкости на наличие анаэробных бактерий. Наиболее информативными являются пробы, взятые с корня языка.

Микробиологические тесты определяют также состав микрофлоры и прогнозируют чувствительность к препаратам. Для определения биохимической активности анаэробной флоры и быстрой оценки эффективности средств лечения предлагается проведение нагрузочного теста.

В процессе анаэробной утилизации белков сернистые соединения продуцируются серосодержащими аминокислотами - цистеином и метионином. Поэтому в тече-

ние 30-и секунд полость рта ополаскивается 5-ью мл раствором цистеина и оценка уровня содержащихся в полости рта летучих сернистых соединений проводится спустя 20 мин. посредством газоанализатора.

Лечение и профилактика. К лечебным мероприятиям по устранению галитоза относится гигиена и санация полости рта, которые являются основными методами лечения и профилактики запаха изо рта. Пациенту подбирают средства индивидуальной гигиены полости рта, включающие зубную щетку, зубную нить и специальную щетку для чистки языка (скребок для зубов).

При наличии зубодесневых карманов, пациенту следует применять ирригатор. В некоторых исследованиях указывается на необходимость проведения антибактериальной терапии [10-12]. С целью лечения неприятного запаха изо рта, в первую очередь, следует устранить очаги инфекции, т.е. провести антимикробное лечение и применить средства, переводящие пахнущие соединения в нелетучие формы. В некоторых случаях для исчезновения дурного запаха изо рта совершенно достаточным бывает удаление зубных камней, так как они пропитаны патогенными микроорганизмами, которые вызывают не только воспаление тканей десны, но и неприятный запах. В случаях, когда запах изо рта связан с заболеваниями твердых тканей зубов или тканей десны, проводится интенсивная санация полости рта. На сегодняшний день наиболее эффективными являются методики, обеспечивающие интенсивную оксигенацию полости рта для угнетения анаэробной микрофлоры. С целью оксигенации области языка применяются ополаскиватели, жевательные резинки и леденцы. Среди антибактериальных ингредиентов для лечения галитоза используют соли цинка, хлоргексидин, дитилпиридинхлорид. Некоторые авторы [12-15] для лечения неприятного запаха изо рта используют окислительные безалкогольные ополаскиватели для полости рта. В связи с тем, что большинство бактерий, производящих летучие сернистые соединения, являются грамотрицательными анаэробными бактериями, необходима подача этим бактериям значительного количества кислорода для предотвращения их размножения. Отмечено также эффективное использование зубных паст и гелей для лечения неприятного запаха изо рта, обладающих способностью выделять свободный кислород (предлагаются зубные пасты, содержащие пероксид карбамида).

В профилактике галитоза особое место занимает стимуляция слюноотделения. Нередко возникновение неприятного запаха изо рта связано с понижением секреции слюны. Слюна механически смывает бактерии с зубов и растворяет сернистые соединения, вызывающие неприятный запах. Рациональное питание также снижает риск развития галитоза.

Из народных средств против неприятного запаха применяются сырые яблоки, чеснок, корни петрушки или сельдерея, крепкий чай, полоскание настоем свежего укропа и лекарственными травами. Наряду с противовоспалительным действием, хороший дезодорирующий эффект оказывают настои ромашки, шалфея, листья лесной земляники, календулы, зверобоя, мяты и отвар дубовой коры [13-15].

Ряд авторов [13, 14] предлагает использование специальных модифицированных отбеливающих капп, края которых простираются за пределы десневого края на 3 мм. Эти каппы изготавливают без прикладочного материала на зубы. Суть методики использования таких нестандартных капп заключается в том, что кислородный гель свободно проникает в область десен, языка и небной поверхности зубов.

В заключение следует отметить, что лечение неприятного запаха изо рта является немаловажной проблемой стоматологической практики и его эффективность заключается в комбинации различных мероприятий. Успешные результаты терапии могут быть достигнуты лишь посредством дифференцированного подхода к больным в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banoczy J., Sari K., Schiff T., Petrone M., Davies R., Volpe A.R. Anticalculus efficacy of three dentifrices // *Am J Dent.* – 1995. – N2. - P. 85-88.
2. DeVizio W., Petrone M.E., Sintes J., Stewart B., McCool J.J., Volpe A.R. The comparative anticaries efficacy of a dentifrice containing 0,3% triclosan and 2,0% copolymer in a 0,243% sodium fluoride/silica base and a dentifrice containing 0,243% sodium fluoride/silica base: a two-year coronal caries clinical trial on adults in Israel // *J Clin Dent.* - 2001. – N2. - P. 875-876.
3. Ellwood R.P., Worthington H.V., Blinkhorn A.S.B., Volpe A.R., Davies R.M. Effect of a triclosan/copolymer dentifrice on the incidence of periodontal attachment loss in adolescents // *J Clin Periodontol.* - 1998. – P. 95-98.
4. Figueiredo L.C., Rosetti E.P., Marcantonio E.Jr., Marcantonio R.A., Salvador S.L. The relationship of oral malodor in patients with or without periodontal disease // *J Periodontol.* – 2002. - N 73(11). – P. 1338-42.
5. Garcia-Godoy F., DeVizio W., Volpe A.R., Ferlauto R.J., Miller J.M. Effect of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice on plaque formation and gingivitis: A 7-month cl study // *Am. J. Dent. Speclss.* – 1990. – N1. - P. 99-100.
6. Greenstein R.B., Goldberg S., Marku-Cohen S., Sterer N., Rosenberg M. Reduction of oral malodor by oxidizing lozenges // *J. Periodontol.* – 1997. - N 68(12). – P. 1176-81.
7. Jensen M., Kohout F. The Effect of a Fluoride Dentifrice on Root and Coronal Caries in an Older Adult Population // *J. Am. Dent. Assoc.* - 1988. – N2. - P. 25-32.
8. Kleinberg I., Codipilly D.M. Cysteine challenge testing: a powerful tool for examining oral malodour processes and treatments in vivo // *Int. Dent. J.* – 2002. - N52. - Suppl 3. - P. 221-8.
9. Lindhe J., Rosling B., Socransky S.S., Volpe A.R. The effect of a triclosan containing dentifrice on established plaque and gingivitis // *J. Clin. Periodontol.* 1993. – N2. - P. 15-27
10. Messadi D.V., Younai F.S. Halitosis // *Dermatol Clin.* – 2003. – N 21(1). - P. 47-55.
11. Quirynen M., Zhao H., van Steenberghe D. Review of the treatment strategies for oral malodour // *Clin. Oral. Investig.* – 2002. – N 6(1). - P. 1-10.
12. Reingewirtz Y., Girault O., Reingewirtz N., Senger B., Tenenbaum H. Mechanical effects and volatile sulfur compound-reducing effects of chewing gums: comparison between test and base gums and a control group // *Quintessence Int.* – 1999. - N 30(5). - P. 19-23.
13. Roldan S., Winkel E.G., Herrera D., Sanz M., Van Winkelhoff A.J. The effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc lactate on the microflora of oral halitosis patients: a dual-centre, double-blind placebo-controlled study // *J. Clin. Periodontol.* – 2003. – N 30(5). – P. 427-34.
14. Tanaka M., Anguri H., Nishida N., Ojima M., Nagata H. Shizukishi S. Reliability of clinical parameters for predicting the outcome of oral malodor treatment // *J. Dent. Res.* – 2003. – N 82(7). – P. 518-22.
15. Wild J.E., Nelson B.J., Hubbard M.E., Bowman J.P. Oral malodor control afforded through the use of sodium bicarbonate-containing chewing gum // *Compend Contin Educ Dent.* – 2001. – N 22(7A). – P. 43-6.

SUMMARY

UNPLEASANT SMELL FROM A MOUTH – HALITOSIS

Chitashvili N., Mdzeleri T., Dzagnidze G., Chonishvili Kh., Kurashvili N.

Dental clinic “Dent – office”

Halitosis – unpleasant smell from a mouth is widely spread pathology. Approximately one-fourth of world’s population is suffering from this disease. Appearance of Halitosis is related not only with dental problems, but also with somatic disease.

Unpleasant smell from a mouth is associated with activity of gram negative anaerobic microflora in places unavailable to oxygen. Generally, Halitosis is related with presence of pathologic paradontal areas and carious cavities.

Treatment of unpleasant smell from a mouth is accomplished with eradication of infected areas via antimicrobial treatment. For prophylaxis major factors are hygiene and rinsing of oral cavity.

Key words: halitosis, oral cavity.

РЕЗЮМЕ

НЕПРИЯТНЫЙ ЗАПАХ ИЗО РТА – ГАЛИТОЗ

Читаишвили Н.Г., Мдзелури Т.Д., Дзагнидзе Г.О., Чонишвили Х.В., Курашвили Н.О.

Стоматологическая клиника “Дент-Офис”

Галитоз - неприятный запах изо рта является весьма распространенной патологией, которой страдает около четверти населения земного шара. Причины возникновения галитоза связаны как со стоматологическими проблемами, так и соматическими заболеваниями.

Неприятный запах изо рта ассоциируется с активностью грамм-отрицательной анаэробной микрофлоры в местах недоступных кислороду. Развитие галитоза, в основном, связано с наличием патологических пародонтальных карманов и кариозных полостей. Для лечения неприятного запаха изо рта необходимо устранение очагов инфекции, т.е. проведе-

ние антимикробного лечения и применение средств, переводящих пахнущие соединения в нелетучие формы. С целью профилактики запаха изо рта, самым эффективным методом является гигиена и санация полости рта.

Рецензент: д.м.н., проф. В.В. Маргвелашивили

Научная публикация

БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ГЕМОФИЛИИ

Гвазава Т.З., Абашидзе М.И.

Научно исследовательский институт гематологии и трансфузиологии им. Г. Мухадзе

Гемофилия или повышенная кровоточивость – группа наследственных болезней, вызванных врожденным дефицитом некоторых факторов свертываемости крови. Различают три вида гемофилии – А, В и фон Виллебранда. При гемофилии А имеется дефицит VIII фактора (антигемофильного глобулина), при гемофилии В – дефицит фактора IX, при гемофилии фон Виллебранда – дефицит фактора фон Виллебранда. Гемофилия А протекает в двух формах, которые встречаются только у мальчиков и встречаются среди населения с частотой 1:5000, из них у 85% отмечается гемофилия А, у 15% – В. Гемофилия фон Виллебранда встречается чаще, чем гемофилия А и В – у 1-2% населения. Эта разновидность гемофилии связана с дефицитом белка, являющегося носителем VIII фактора, который участвует в процессах свертывания крови. Основные симптомы гемофилии А и В – кровоизлияние и кровотечение при травмах. Болезнь фон Виллебранда проявляется, в основном, кровоточивостью. Для больных гемофилией самой уязвимой является полость рта и воспалительные болезни слизистой оболочки рта (ВБСОР) [4-7]. Степень тяжести этих заболеваний неоднородна - от небольшого дискомфорта до необычайно болезненного течения, нарушающего нормальный режим жизнедеятельности.

Целью исследования явилось определение структуры и риска воспалительных заболеваний слизистых оболочек полости рта у больных гемофилией.

Материал и методы. Нами изучена структура воспалительных заболеваний слизистых оболочек рта (пародонтит, пародонтоз и гингивит) у 224-х больных различными формами гемофилии в возрасте от 1 до 64-х лет. Среди них до 5 лет - 22, 6-15 лет - 62, 16-30 лет - 63; >30 лет - 77. Критерием включения в исследование явилось наличие гемофилии, а критерием исключения – сопутствующие системные болезни. В качестве контроля использовали результаты исследования 95-и здоровых лиц.

Определение значимости различий для признаков проводили по критерию χ^2 (Pearson) ($\chi^2 > 3,84$, $p < 0,05$), корреляционный анализ - по Спирману (корреляции считались значимыми при $p < 0,05$); определяли относительный и атрибутивный риск RR и AR [1-3]. Математическое обеспечение осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS 11.5.

Результаты и их обсуждение. На диаграмме представлено распределение больных по частоте тяжести заболевания.

Диаграмма. Распределение больных гемофилией по тяжести болезни

Данные корреляционного анализа в зависимости от формы ВБСОР и тяжести основного заболевания представлены в таблице 1.

Таблица 1. Корреляционная матрица зависимости формы ВБСОР от тяжести гемофилии

Формы ВБСОР		Гингивит	Пародонтит	Пародонтоз	Тяжесть болезни
Возраст	r	-0,0502	-0,0026	-0,0473	0,1958
	p<	0,4543	0,9693	0,4808	0,0137
Гингивит	r		-0,0115	0,0258	0,0650
	p<		0,8638	0,7014	0,4171
Пародонтит	r			0,0213	-0,0249
	p<			0,7513	0,7565
Пародонтоз	r				-0,0533
	p<				0,5061

Тяжесть болезни коррелирует с возрастом, однако ни одна из изучаемых патологий слизистой оболочки рта значимой корреляции с тяжестью гемофилии не обнаруживает.

На следующем этапе исследования проведено сравнение частоты ВБСОР в популяции больных гемофилией с таковой в контроле (таблица 2).

Таблица 2. Показатели частоты ВБСОР у больных гемофилией по сравнению со здоровыми

Формы ВБСОР	Частота среди больных (%)	Частота в контроле (%)	χ^2
Пародонтит	75,0	18,9	86,22
Пародонтоз	37,5	11,6	21,43
Гингивит	72,3	9,5	105,95

Из таблицы 2 явствует, что частота вышеуказанных заболеваний среди больных гемофилией значимо превышает

таковую в контроле, что дает основание предположить высокий риск их наличия у больных гемофилией.

Таблица 3. Относительный и атрибутивный риск воспалительных заболеваний полости рта при гемофилии

Формы ВБСОР	RR	95%CI (RR)		AR	95%CI (AR)	
Пародонтит	2,15	1,75	2,63	0,48	0,39	1,04
Пародонтоз	1,41	1,25	1,60	0,26	0,17	0,85
Гингивит	2,26	1,86	2,74	0,53	0,44	0,96

Полученные результаты показали, что при гемофилии повышается относительный и атрибутивный риск пародонтита, пародонтоза и гингивита, что, по мнению некоторых авторов [9], можно объяснить как нарушением фибринолиза при гемофилии, так и неблагоприятным гигиеническим состоянием полости рта у гемофиликов, что вызвано кровотечением из десен при чистке зубов.

Среди больных гемофилией частота пародонтита, пародонтоза и гингивита значительно превышает таковую в контроле.

Тяжесть болезни коррелирует с возрастом. При гемофилии повышается относительный и атрибутивный риск указанных заболеваний, однако они не коррелируют с тяжестью болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайятт Г., Ренни Д. Путеводитель читателя медицинской литературы – принципы клинической практики, основанной

- на доказанном. – М.: Изд. “Медия Сфера”. – 2003.
 2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: “Медия Сфера”. - 2003. – 312 с.
 3. Флетчер Р., Флетчер С. Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). – М.: “Медия Сфера”. – 1998. – 345 с.
 4. Cypysiak G., Gorska R., Mikulska B., Kwiatkowska A., Fura A., Ruszkowska I. Dental caries and periodontal diseases and immunological responses in patients with hemophilia // Czas Stomatol. – 1985. - N 38(11-12). – P. 737-43.
 5. Gorska R., Ruszkowska I., Pniejna-Olszynski W. Incidence of caries and periodontal diseases in patients with hemophilia / Czas Stomatol. – 1983. - N 36(7). – P. 559-63.
 6. Michaelides P.L. Outpatient management of periodontal patients with hemophilia // Int J Periodontics Restorative Dent. – 1983. – N 3(5). – P. 64-73.
 7. Sindet-Pedersen S., Stenbjerg S., Ingerslev J. Control of gingival hemorrhage in hemophilic patients by inhibition of fibrinolysis with tranexamic acid // J Periodontal Res. – 1988. – N 23(1). – P. 72-4.
 8. Skrinjaric I., Bacic M., Poje Z. Hereditary gingival fibromatosis with hemophilia B // Acta Stomatol Croat. – 1983. – N 17(2). – P. 89-94.
 9. Sonbol H., Pelargidou M., Lucas V.S., Gelbier M.J., Mason C., Roberts G.J. Dental health indices and caries related micro-

lora in children with severe haemophilia // Haemophilia. – 2001. – N 7(5). – P. 468.

10. Timosca G., Barna M., Butnariu H. Prevention and treatment of hemorrhage in dento-alveolar surgical interventions in hemophiliacs // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 1983. – N 87(2). – P. 257-60.

SUMMARY

A MOUTH CAVITY MUCOSA MEMBRANE ILLNESSES AND HAEMOPHILIA

Gvazava T., Abashidze M.

Mukhadze Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology

To reveal the frequency of parodontitis, parodontosis and gingivitis among patients with haemophilia the structure of inflammatory diseases of mouth cavity mucosa was investigated.

224 patients (aged 2 – 64 years old) with the various forms of haemophilia were examined.

The investigation showed that the occurrence of parodontitis, parodontosis and gingivitis in patients with haemophilia was significantly higher than in control group.

In case of haemophilia relative and attributive risk of inflammatory diseases of mouth cavity mucosa rises: parodontitis (RR=2,15; 95%CI: 1,75-2,63; AR=0,48; 95%CI: 0,39-1,04); parodontosis (RR=1,41; 95%CI: 1,251,60; AR=0,26; 95%CI: 0,17-0,85) and gingivitis (RR=2,26; 95%CI: 1,86-2,74; AR=0,53; 95%CI: 0,44-0,96), but they do not correlate with the severity of illness.

Key words: haemophilia, parodontitis, parodontosis, gingivitis.

РЕЗЮМЕ

БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ГЕМОФИЛИИ

Гвазава Т.З., Абашидзе М.И.

Научно исследовательский институт гематологии и трансфузиологии им. Г. Мухадзе

На основании исследования 224-х больных различными формами гемофилии в возрасте от 2-х до 64-х лет изучена структура воспалительных заболеваний слизистых оболочек полости рта при гемофилии.

Определение значимости различий проводили по критерию χ^2 (Pearson). Определяли относительный (RR) и атрибутивный риск (AR). Математическое обеспечение осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS 11.5.

Выявлено, что среди больных гемофилией частота пародонтита, пародонтоза и гингивита значимо превышает таковую в контроле.

При гемофилии повышается относительный и атрибутивный риск пародонтита (RR=2,15; 95%CI: 1,75-2,63; AR=0,48; 95%CI: 0,39-1,04); пародонтоза (RR=1,41; 95%CI: 1,251,60; AR=0,26; 95%CI: 0,17-0,85) и гингивита (RR=2,26; 95%CI: 1,86-2,74; AR=0,53; 95%CI: 0,44-0,96), однако не коррелирует с тяжестью болезни.

Рецензент: д.м.н., проф. С.С. Мгебришвили

Научная публикация

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СОЛКОСЕРИЛОВОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ АДГЕЗИВНОЙ ПАСТЫ ПРИ ВНУТРИРОТОВОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Залян Г.В.

Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии

Травматические переломы нижней челюсти до настоящего времени остаются одним из наиболее важных вопросов челюстно-лицевой хирургии. Это объясняется высокой частотой данного повреждения, которая

по последним данным составляет от 79,9% до 83,7% от общего числа переломов лицевого скелета [1-3,6,10].

Вопросам лечения переломов нижней челюсти по-

священы многочисленные исследования [2,4,5,7-9,12]. В комплексном лечении переломов нижней челюсти широко применяются оперативные методы: костный шов, система мини пластин, на костные аппараты. Наравне с хирургическим лечением используются также ортопедические, фармакологические и физиотерапевтические мероприятия. Узловым вопросом проблемы является определение показаний к выбору способа лечения перелома, что основывается на необходимости достижения основной конечной цели - восстановления утраченной функции поврежденной нижней челюсти и ее анатомической формы.

К числу требующих решения или совершенствования вопросов относятся: определение показаний к тому или иному методу лечения переломов нижней челюсти у каждого конкретного больного в зависимости от целого ряда особенностей повреждения и возникших анатомо-функциональных нарушений; совершенствование оперативной техники остеосинтеза, позволяющее достижение максимального постоперационного эстетического эффекта, что является весьма значимым требованием ввиду увеличения частоты и тяжести дорожно-транспортных и бытовых травм, приводящих к увеличению частоты переломов лицевых костей у пациентов молодого возраста [1,2,11,12].

Целью настоящего исследования явилась клиническая оценка эффективности применения солкосероловой дентальной адгезивной пасты при лечении переломов нижней челюсти внутриротовым доступом.

Материал и методы. Для данного исследования использован подробный анализ специальной отечественной и зарубежной литературы, архивный материал более 70-и пациентов, проходивших лечение в нашей клинике с 2001 по 2003 гг. Под нашим наблюдением находились 46 пациентов, из них 31 мужчина и 15 женщин. Возраст варьировал в пределах от 15-и до 52-х лет.

Больным проводились клинические, лабораторные, рентгенологические исследования, на основании которых ставился диагноз перелома нижней челюсти различной локализации.

Результаты и их обсуждение. Оперативное лечение переломов нижней челюсти позволяет решить ряд поставленных перед специалистом задач, касающихся анатомической репозиции отломков, стабильной внутренней (на костной) фиксации, удовлетворяющей местным биохимическим требованиям; сохранения кровоснабжения фрагментов кости и мягких тканей посредством атравматичной хирургической техники, ранней активной безболезненной мобилизации мышц и височно-нижнечелюстных суставов при переломах нижней челюсти; избежания межмаксиллярной фик-

сации и соответственно раннего восстановления трудоспособности пациентов с оскольчатыми переломами нижней челюсти.

Для усовершенствования внутриоперационной техники зарубежными и отечественными специалистами предложены различные методики подходов к линиям переломов и фиксирующим конструкциям, костному шву, титановым пластинам, скобам с термической формой памяти [1,5,8,9].

Огромное значение имеет определение оперативного доступа к кости. Литературные данные о показаниях внутриротового остеосинтеза весьма малочисленны.

Согласно зарубежным источникам [6,10-12], интраоперационный оперативный доступ используется в случаях переломов без смещения или с незначительным смещением костных фрагментов. Фиксация основания челюсти может потребовать дополнительных внеротовых разрезов для помещения фиксирующих пластину винтов. При наличии внутриротовых разрывов слизистой они могут быть использованы для формирования доступа к костной ткани. При отсутствии же таковых доступ формируется путем линейных разрезов по переходной складке нижней челюсти.

Наш клинический опыт показывает, что внутриротовой остеосинтез, наряду с эстетическим, обладает также другими важными преимуществами. При наличии зуба или зубов в линии перелома данный доступ уменьшает риск возникновения постоперационных воспалительных осложнений, так как при их удалении глухое ушивание раны позволяет полную изоляцию костной ткани. При внеротовом же доступе наличие наружного разреза требует двухслойной изоляции полости рта, что не всегда технически возможно при наличии обширного дефекта мягких тканей.

Для расширения показаний проведения внутриротового остеосинтеза нами разработана и внедрена в практику методика доступа к костной ткани через лоскутные операции. Формируемый слизисто-надкостничный лоскут окаймляет межзубные сосочки десневого края, а боковые продольные разрезы значительно облегчают технические сложности доступа. Данная методика позволяет проведение остеосинтеза переломов в центральной локализации тела челюсти независимо от его характера.

В случаях, когда линия перелома проходит в боковых отделах тела челюсти, использование специального перфоратора позволяет избежать дополнительных внеротовых разрезов для введения фиксирующих винтов.

Перфоратор позволяет введение винта через кожный прокол, который в дальнейшем легко эпителизируется, не оставляя нежелательных рубцов.

При проведении внутриротового остеосинтеза через лоскутную операцию, для достижения наилучшего лечебного эффекта необходимо создание нормальных условий для трофики слизистых или слизисто-надкостничных лоскутов, так как оперативное вмешательство в ряде случаев ввиду технических сложностей, занимает достаточно длительное время.

С этой целью в постоперационном периоде нами широко использовалась солкосериловая дентальная адгезивная паста.

Наши клинические наблюдения показали, что солкосериловая дентальная адгезивная паста обладает рядом качеств, необходимых для достижения максимального лечебного эффекта: солкосериловая дентальная паста, благодаря своим заживляющим свойствам, способствует быстрой эпителизации постоперационной раны; альгезирующий агент пасты значительно снижает постоперационные болевые ощущения и состояние дискомфорта; солкосериловая дентальная паста оказывает сильное антисептическое воздействие на рану, что значительно снижает процент постоперационных воспалительных осложнений переломов нижней челюсти; в случаях, когда вследствие большого дефекта мягких тканей их герметическое зашивание практически не является возможным, применение солкосериловой адгезивной пасты позволяет избежать использования йодоформенного тампона, который затрудняет нормальную гигиену полости рта и требует длительного ухода за постоперационной раной; использование солкосериловой пасты не представляет трудности, пациент обучается самостоятельному ее применению, что позволяет сократить сроки стационарного лечения.

Таким образом, используя разработанную нами оперативную методику, а также солкосериловую дентальную адгезивную пасту в постоперационном уходе за раной, мы выработали ряд показаний для проведения внутриротового остеосинтеза: одинарные и двойные переломы тела нижней челюсти без смещения или с небольшим смещением отломков; центральные переломы тела нижней челюсти, в том числе с большим смещением отломков, а также оскольчатые центральные переломы; одинарные и двойные переломы боковых отделов челюсти без смещения или с небольшим смещением отломков; переломы угла челюсти без смещения или с небольшим смещением отломков.

Проведенное лечение по предложенной нами методике выявило положительные ближайшие и отдаленные

результаты в 42-х случаях из 46-и. В 4-х случаях наблюдались воспалительные постоперационные осложнения, вызванные нарушением режима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. - М.: Медицинская литература. - С. 199-456.
2. Швсъяков М.Б., Афозаноев В.В., Стародубцев В.Ц. Неогнестрельные переломы челюстей. Руководство. - М.: "Медицина". - 1999. - 336с.
3. Безруков В.М., Робустова Т.Г. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. - М.: "Медицина". - 2000. - 776 с.
4. Матрос-Таранец И.Н., Калиновский Д.К., Алексеев С.Б., Дадонки Д.А. Новые методы оперативного лечения переломов мышечкового отростка нижней челюсти // "Травма". - Украина. - 2000. - N2. - Т. 1.
5. Залян Г.В. Внутриротовой остеосинтез переломов нижней челюсти // Медицинский вестник дребунии. - 2005. - N 3(23). - С. 80-82.
6. Alpert B., Engelstad M., Kushner G.M. Invited review: small versus large plate fixation of mandibular fractures // J. Craniomaxillo face trauma. - 1999. - N 5(3). - P. 33-9.
7. Barber H.D., Woodbury S.C., Silverstein K.E. Mandibular Fractures. Oral and Maxillofacial Trauma. - 1991. - P. 473-526.
8. Collins C.P., Pirinjian-deonard C., Tolas A. A propetive randomized clinical frill comparing 2-0-mm locking plates to 2.0-mm standard plates in treatment of mandible fraetures // J. Oral Maxillofac. Surg. - 2004. - N 62(11). - P. 1392-5.
9. Dodson T.B. Thired molars may double the risk of an angle fracture of the mandible // Evid Based Dent. - 2004. - N 70(1). - P. 39-43.
10. Gardner K.E. Aragon S.B. The mandibular fracture. // In: ENT Secrets. Hanely & Belfus. - 1996. - P. 302-309.
11. Katakura A., Shibahare T., Noma H. Material analysis of AO plate fracture cases // Oral. Maxillofacial. Surg. - 2004. - N 62(3). - P. 348-52.
12. King R.E., Scinna J.M. Petrurrelli G.J. Mandible fracture patterns: suburban franca center experience // Am. J. Otolaryngol. - 2004. - N 25(5). - P. 301-7.

SUMMARY

OSTEOSYNTHESIS OF MANDIBULAR BY MEANS OF SOLCOSERYL DENTAL ADHESIVE PASTE

Zalyan G.

Yerevan State Medical University, Chair of Surgical Stomatology

The author presents the method of mandibular fractures treatment - osteosynthesis by means of solcoseryl dental adhesive paste. The use of solcoseryl dental adhesive paste accelerates the incarnation of wound and prevents the surgical complications.

Key words: mandibular fractures, osteosynthesis.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СОЛКОСЕРИЛОВОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ АДГЕЗИВНОЙ ПАСТЫ ПРИ ВНУТРИРОТОВОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Залян Г.В.

Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии

Перелом нижней челюсти является одной из самых частых патологий в практике челюстно-лицевой хирургии. Усовершенствование методов лечения переломов нижней челюсти во все времена являлось задачей челюстно-лицевых хирургов и с воз-

растанием требований пациентов к внешнему виду уделяется еще больше внимания внутриротовому остеосинтезу.

В статье обсуждаются новые методы внутриротового остеосинтеза с использованием солкосерилевой дентальной адгезивной пасты на основе изучения архивного материала 70-и пациентов и 46-и собственных наблюдений.

Новый подход расширяет показания к применению внутриротового остеосинтеза. Использование солкосерилевой дентальной адгезивной пасты ускоряет заживление раны, что обеспечивает хорошую профилактику постоперационных осложнений.

Рецензент: д.м.н., проф. В.В. Маргвелашивили

Научная публикация

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АЛГОРИТМЫ ПЕРЕЛОМОВ ЗУБОВ

Залян Г.В.

Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии

Материалы о повреждениях зубов, к сожалению, очень скудно представлены в работах, касающихся травмы челюстно-лицевой области [1-3,5,7,9]. Изолированные повреждения зубов верхней и нижней челюстей встречаются у 2,8% больных, из них переломы зубов (коронки, шейки, корня) - у 46,8% [4-6,8].

Переломы зубов являются довольно частой патологией челюстно-лицевой области. Данная патология обнаруживается преимущественно у пациентов молодого и среднего возраста. Эти травмы подразделяются на переломы коронки и корня зуба [8-11]. В данной статье нами предложены стандарты подходов к диагностике и лечению этих патологий. Своевременное и правильное лечение подобных травм может предотвратить потерю зуба.

Целью настоящего исследования явился анализ клинико-диагностических алгоритмов переломов зубов для облегчения выбора методов лечения данной патологии.

Материал и методы. В исследовании использован подробный анализ специальной отечественной и зарубежной литературы, архивный материал более 140-а пациентов, проходивших лечение в нашей клинике с 2001 по 2003 гг. Под нашим наблюдением находилось 76 пациентов, из них 51 мужчина и 25 женщин. Возраст варьировал в пределах от 15-и до 52-х лет.

Больным проводились клинические, лабораторные, рентгенологические исследования, на основании которых ставился диагноз перелома зубов.

Результаты и их обсуждение. Нами предложены лечебно-диагностические алгоритмы переломов различных частей зубов в виде ниже представленных схем (1, 2).

Переломы коронки зуба. При переломе коронки зуба с вовлечением только эмали пациент практически не предъявляет жалоб, кроме появляющегося дискомфорта при жевании и приеме холодной пищи. Острые края зуба могут травмировать слизистую щеки, губ и языка, что и является причиной болевых ощущений (схема 1).

Диагноз подобного перелома легко устанавливается на основании клинического осмотра. Трещину эмали легко установить с помощью подсветки зуба ультрафиолетовыми лучами с различных проекций.

Лечение подобных травм часто заключается в шлифовании острых краев; при наличии жалоб на гиперестезию, эстетику и также затруднение жевания производится реставрация соответствующей части зуба некомпозитным пломбирочным материалом.

При переломах коронки зуба с вовлечением эмали и

дентина пациент предъявляет жалобы на температурную чувствительность, боли, дискомфорт в области зуба вследствие вскрытого дентина (схема 1).

В диагностике указанной патологии применяются электро-одонтометрия (ЭОД), рентгенологическое обследование зуба и тщательное изучение анамнеза и клиники травмы.

Для лечения травмы необходимо произвести реставрацию композитной пломбой, ЭОД и рентген-контроль в течение 1-2 недель. При возникновении необратимых изменений в пульпе необходимо произвести эндодонтическое лечение.

При вскрытии пульпарной камеры жалобы пациента касаются дискомфорта в области пострадавшего зуба, боли на различные раздражители и повышение значений ЭОД до 40-60 и более мкА.

В указанных случаях, в обязательном порядке, производится пульпэктомия зуба с последующим пломбированием канала и восстановление анатомической формы коронки композитным пломбировочным материалом.

При сохранении пульпы и рентгенологическом выявлении расширения периодонтальной щели и/или остеопороза во время повторного обследования, спустя несколько месяцев после травмы, необходимо проведение эндодонтического лечения.

Переломы пришеечной части коронки зуба характеризуются резкой перкуторной болезненностью в области травмы, повышенной термической чувствительностью и повышением показателей ЭОД. Рентгенологически определяется уровень линии перелома, состояние периодонтальной щели, наличие остеопороза.

Лечение заключается в депульпации и стандартном эндодонтическом лечении, а также в восстановлении анатомической коронки зуба часто с помощью искусственной коронки.

При косом переломе зуба, достигающем до коронковой трети корня, возможно восстановление биологического пространства путем операции удлинения клинической коронки, а в последствии - такое же восстановление с помощью искусственной коронки.

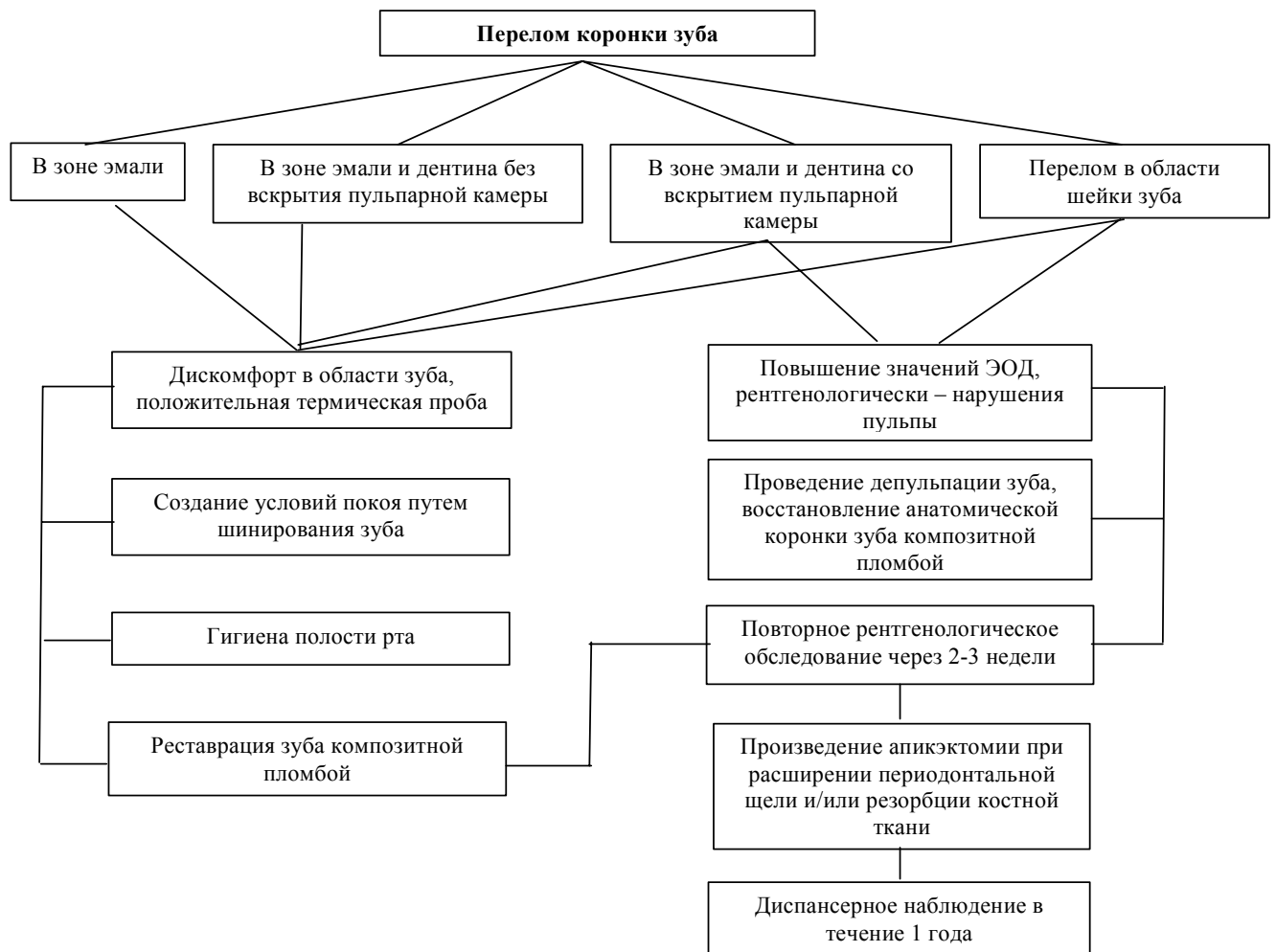


Схема 1. Лечебно-диагностический алгоритм переломов коронки зуба

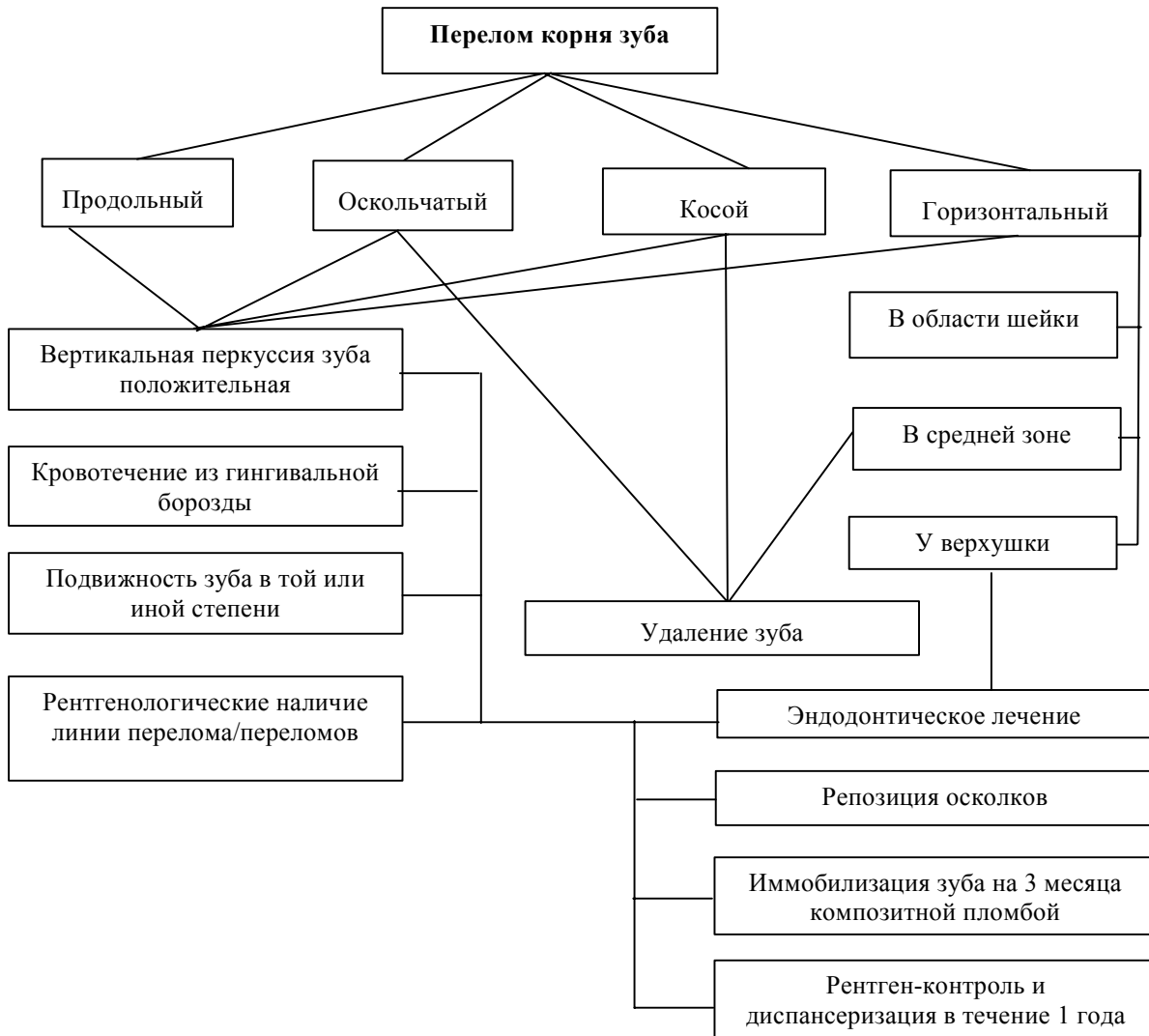


Схема 2. Лечебно-диагностический алгоритм переломов корня зуба

Перелом корня зуба. Переломы корня зуба встречаются намного реже переломов его коронки. При ударах по коронке, зуб смещается лингвально, что приводит к перелому корня на различных уровнях и, как правило, осложняется повреждением пульпы и периодонтальной связки. Переломы апикальной и средней трети корня имеют, в основном, косое направление. Косо направленные переломы коронковой трети имеют тенденцию к переходу на верхушку корня. Переломы в области резцов нижней челюсти сочетаются с повреждениями альвеолярного отростка (схема 2).

Клиническая картина имеет следующие проявления: резкая болезненность при надкусывании (перкуссия в вертикальном направлении резко положительная); кровоточивость из гингивальной борозды; зуб после перелома, как правило, перестает реагировать на холодные и электрические раздражители; выраженная в той или иной степени подвижность зуба, которая более значительная при локализации перелома ближе к десневому краю.

В диагностике значимая роль отводится рентгенологическому исследованию, иногда возникает необходимость в нескольких прицельных снимках в тангенциальных направлениях.

Лечение переломов корня зуба зависит от локализации, направления перелома, состояния зуба до перелома и состояния полости рта.

При наличии косых и продольных переломов обязательным считается удаление всего зуба. Если имеется поперечный перелом корня, то производится депульпация зуба после репозиции и фиксации отломков, далее отломки фиксируются с помощью длинного эндодонтического штифта. Фиксация коронкового отломка производится путем иммобилизации с соседним зубом, используя различные варианты фиксирующих конструкций и светоотверждаемые композитные материалы. Иммобилизация производится в сроки от 2-х до 3-х месяцев, в зависимости от состояния полости рта, ре-

зультата эндодонтического лечения. Качество репозиции отломков, эндодонтического лечения и степени приживления отломков проверяется рентгенологически.

Что касается проведения депульпации, несмотря на опыт передовых клиник развитых стран о целесообразности ее проведения только при наличии некроза пульпы, мы, исходя из социально-экономических условий Республики Армения, считаем обязательным проведение эндодонтического лечения во всех случаях.

В случаях поперечного перелома корня зуба в области верхушечной 1/3 корня возможно проведение пломбирования канала только большого отломка. Малый отломок далее удаляется по типу апикэктомии.

При поперечном (горизонтальном) переломе многое зависит от уровня прохождения линии перелома. В этих случаях попытка сохранения зуба маловероятна. Подобные травмы являются прямым показанием для их удаления и пациенты должны пройти обязательную диспансеризацию в течение одного года.

Предлагаемые алгоритмы облегчают диагностику данной патологии и представляют четкие подходы лечения для каждого отдельного случая. Алгоритмы также позволяют судить об отдаленных результатах.

Предложенные лечебно-диагностические алгоритмы переломов коронки и корня зуба являются схемой, которая значительно облегчит врачам-стоматологам проведение адекватного и успешного лечения этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Н.М., Аржанцев П.З., Вихров Б.С. и др. Травмы челюстно-лицевой области. - М.: "Медицина". - 1986. - 448 с.
2. Аржацев П.З., Иващенко Т.М., Лурье Т.М. Лечение травм лица. - М.: "Медицина". - 1975.
3. Безруков В.М., Робустова Т.Г. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: Т. 1. - М.: "Медицина". - 2000. - 766 с.
4. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия челюстно-лицевой области. - М.: "Медицинская литература". - 1999. - 456 с.
5. Василев Г.А. Хирургия зубов и полости рта. - М.: "Медгиз". - 1963. - 427 с.
6. Лимберг А.А. Учебник хирургической стоматологии - М.: "Медгиз". - 1939. - 479 с.
7. Лурье Т.М. Травматология челюстно-лицевой области // ВНИИ млд. мед.-тех. информ. - 1997. - N6. - С. 117.
8. Шаргародский А.Г., Стефанця Н.М. Повреждения мягких тканей и костей лица. - ВУНМИЦ МЗ РФ. - 1999.
9. Brennan M., O'Connell B, O'Sullivan M.; Multiple dental fractures following tonque barbell placement // Dent Traumatol. - 2006. - N 22(1). - P. 41-3.

10. Celenk S., Sergin B., Ayna B., Atokul F. causes of dental fractures in the early permanent dentition: a retrospective study // J.Endod. - 2002. - N 28(3). - P. 208-10.

11. Ebeleseder K.A., Glockner K. Диагностика травмы зубов. Первичное обследование и типы повреждений. Квинтэссенция // Международный стоматологический журнал. - 2000. - N3.

SUMMARY

DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHMS OF DENTAL FRACTURES

Zalyan G.

YSMU, Chair of Surgical Stomatology

The article is based on a new approach to classification, diagnosis and of different kinds of teeth injuries. Schematic picture of teeth dislocations, fractures and contusions are given, which allowed us to construct diagnostic-treatment algorithms for each kind of mentioned pathologies. We hope that our experience will allow young specialists to be more confident when dealing with such kind of problems.

Key words: classification, diagnosis, teeth injuries, diagnostic algorithms, treatment algorithms.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АЛГОРИТМЫ ПЕРЕЛОМОВ ЗУБОВ

Залян Г.В.

Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии

В статье обсуждается проблема перелома зубов, которая, к сожалению, очень скудно представлена в работах о травме челюстно-лицевой области. На основе исследования архивного материала 140-а пациентов и 76-и пациентов собственного исследования (51 мужчина и 25 женщин) в возрасте от 15-и до 52-х лет представлены подробные диагностические и лечебные алгоритмы в каждом отдельном случае - для переломов корня и коронки зуба.

Предлагаемые алгоритмы облегчают диагностику данной патологии и представляют четкие подходы лечения для каждого отдельного случая. Алгоритмы также позволяют судить об отдаленных результатах.

Предложенные лечебно-диагностические алгоритмы переломов коронки и корня зуба являются схемой, которая значительно облегчит врачам-стоматологам проведение адекватного и успешного лечения этой патологии.

Рецензент: д.м.н., проф. В.В. Маргвелашивили

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАЗЛИЧНЫХ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ, ВОЗМОЖНОСТИ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Антелава Н.А., Антелава А.В., Пачкория К.З., Пирцхалайшвили Н.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии

Всего через 10 лет после открытия адренорецепторов, в 1958 году началась эра применения β -адреноблокаторов (β -АБ) в медицине. С 90-х годов прошлого столетия началось широкое использование β -АБ в кардиологии [1,2,4,6,7,36,37]. Большой интерес к этой группе соединений обусловлен высокой их эффективностью при лечении гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, при тахикардиях, инфаркте миокарда [3,22,23,24,27,36]. В настоящее время класс β -адреноблокаторов является одним из наиболее изученным и включает большую группу соединений, отличающихся друг от друга по ряду свойств [6]. Проводимые широкомасштабные, рандомизированные, контролируемые клинические исследования [11,15,16,21,29,30,31,34,35,39] и научно-экспериментальные исследования продолжают открывать все новые свойства β -адреноблокаторов и новые препараты, соответственно этому расширяется область применения β -АБ и выдвигается ряд дискуссионных вопросов, в частности, вопросы о месте β -АБ в лечении хронической сердечной недостаточности, инсулинозависимого и инсулиннезависимого диабета, метаболического синдрома, атеросклероза,

об эффективности отдельных препаратов, а не всего класса β -АБ в целом в терапии вышеназванных нозологий [1,2,4]. Кроме того, результаты исследований обусловили поиск новых β -АБ, не только лишенных вазоконстрикторных свойств, но и обладающих вазодилатирующими и другими позитивными эффектами [1,2,6,34,37].

Целью настоящего обзора явилось осветить современные представления об основных фармакодинамических и фармакокинетических свойствах различных β -адреноблокаторов, а также возможности и новые перспективы их клинического применения.

Классификация, фармакодинамика и фармакокинетика β -адреноблокаторов. Современная классификация β -АБ представлена на схеме. При всех заболеваниях сердечно-сосудистой системы, независимо от различий в этиологии и патогенезе, при которых β -АБ проявляют высокую эффективность, как известно, имеет место чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпато-адреналовой системы (СА).

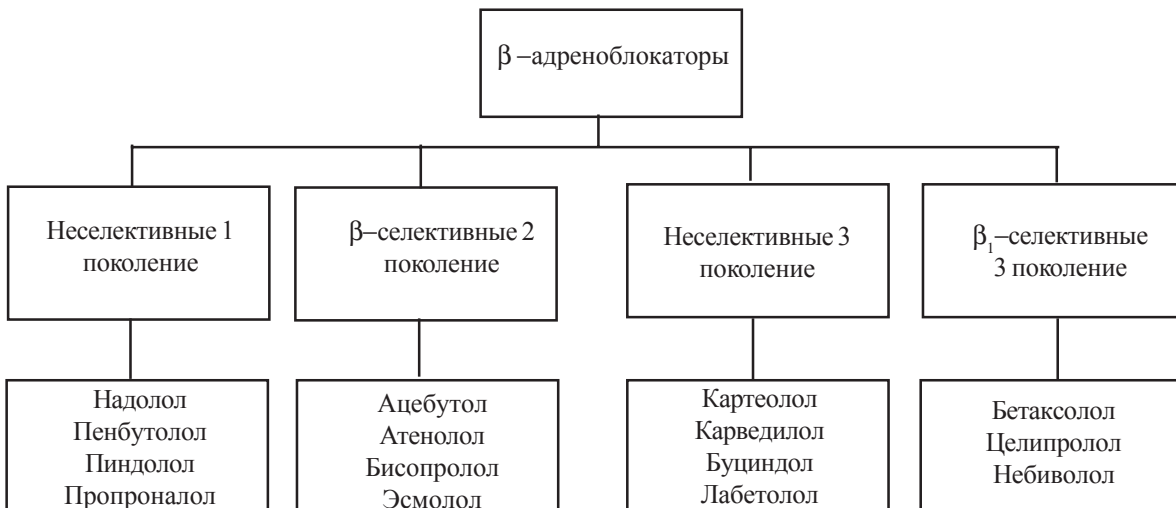


Схема. Современная классификация β -АБ

Основными эффектами активации симпато-адреналовой системы, опосредуемыми адренорецепторами, являются следующие:

А. Эффекты, опосредуемые β_1 -АР:

1. Стимуляция сердца - положительное хронотропное, инотропное, дромотропное действие, увеличе-

ние сердечного выброса, увеличение потребности миокарда в кислороде, батмотропное - аритмогенное действие.

2. Освобождение ренина югстагломерулярным аппаратом почек, вследствие чего увеличивается образование ангиотензина, альдостерона, периферическое сопротивление сосудов, происходит задержка натрия, воды, увеличение объема циркулирующей крови, преднагрузки левого желудочка, экскреция калия, аритмогенное действие, образование свободных радикалов, нарушение функции эндотелия, гипертрофия миокарда левого желудочка и гипертрофия мышечного слоя артерий.

Б. Эффекты, опосредуемые β_2 -АР:

1. Вазодилатация, уменьшение диастолического давления, уменьшение постнагрузки, преднагрузки.
2. Бронходилатация.
3. Уменьшение освобождения гистамина тучными клетками.
4. Расслабление беременной матки.
5. Увеличение освобождения норадреналина адренергическими нервными окончаниями.
5. Стимуляция гликогенолиза в печени и скелетных мышцах.
6. Стимуляция секреции инсулина.
7. Повышение контрактильности скелетных мышц, тремор.
8. Увеличение внутриклеточного захвата ионов калия.
9. Увеличение образования внутриглазной жидкости и повышение внутриглазного давления.

В. Эффекты, опосредуемые β_3 -АР:

1. Стимуляция липолиза.

Г. Эффекты, опосредуемые α_1 -АР:

1. Вазоконстрикция сосудов органов брюшной полости, кожи и слизистых - повышение общего периферического сопротивления сосудов, артериального давления, постнагрузки на сердце, уменьшение почечного кровотока и клубочковой фильтрации.
2. Веноконстрикция, увеличение объема циркулирующей крови за счет высвобождения ее из венозных депо и селезенки.
3. Мидриаз.
4. Спазм сфинктеров кишечника и мочевого пузыря, уменьшение перистальтики и задержка мочи.

Д. Эффекты, опосредуемые α_2 -АР:

1. Уменьшение освобождения норадреналина из адренергических нервных окончаний.
2. Стимуляция агрегации тромбоцитов.
3. Уменьшение секреции инсулина.

Общим свойством всех β -адреноблокаторов является уменьшение адренергической стимуляции на уровне

β -адренорецепторов (β -АР). Предупредить адренергическую стимуляцию на уровне β -адренорецепторов можно двумя путями: первый - блокадой β -АР конкурентными, обратимыми антагонистами (вещества, имеющие аффинитет к β -АР и нулевую внутреннюю активность), второй - оккупацией β -АР частичными агонистами-антагонистами β -АР (вещества, имеющие аффинитет к β -АР и меньшую, чем у полных агонистов, внутреннюю активность). Частичные агонисты - антагонисты в зависимости от концентрации катехоламинов в крови проявляют себя либо как агонисты, либо как антагонисты; так, в покое, при обычной концентрации полных агонистов, в конкретном случае катехоламинов - норадреналина и адреналина, проявляют агонистическое действие т.е. как и катехоламины стимулируют β -АР, однако эта стимуляция очень незначительная, а при физической нагрузке и заболеваниях сердечно-сосудистой системы, когда наблюдаются избыточные концентрации катехоламинов, проявляют себя как антагонисты, оккупируя β -АР и предохраняют их от избыточной стимуляции катехоламинами, хотя незначительно возбуждают β -АР. Таким образом, в группе β -АБ рассматриваются две подгруппы препаратов: β -АБ полные антагонисты и частичные агонисты-антагонисты β -АР или, так называемые β -АБ с внутренней симпатической активностью (таблица 1).

Важнейшей характеристикой как полных антагонистов, так и β -АБ с внутренней симпатомиметической активностью является их селективность к β -А. Выделяют β_1 -селективные (кардиоселективные) адреноблокаторы, блокирующие, в основном, β_1 -АР и неселективные, блокирующие как β_1 АР, так и β_2 -АР (таблица 1). Следует отметить, что кардиоселективность препаратов относительна и полностью исчезает при использовании больших доз. Индекс селективности, β_2/β_1 АР, различен у разных препаратов (таблица 2).

Кардиоселективные β -АБ характеризуются меньшей безопасностью для больных с бронхообструктивными заболеваниями, значительно меньше повышают периферическое сопротивление сосудов - менее опасны для курильщиков с облитерирующим эндартериитом, при болезни Рейно, реже вызывают гипогликемию и в меньшей степени изменяют липидный спектр крови. Однако, за счет незаблокированных β_2 -АР может увеличиваться освобождение норадреналина, захват калия клетками скелетных мышц, что по данным некоторых авторов [4] может способствовать аритмогенности. Отмечается [2,3], что β -АБ с внутренней симпатической активностью не проявляют протективного действия при ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), но имеют преимущества при артериальной гипертензии (АГ) у больных со склонностью к брадикардии в покое [2,3,22,32].

Таблица 1. Фармакологические и фармакокинетические свойства β -адреноблокаторов

Фармакологические и фармакокинетические свойства β -адреноблокаторов							
Препараты	Мембранно-стабилизирующая активность	Внутренняя активность	Растворимость в жирах	Абсорбция (%)	Биодоступность (%) Per os	$T_{1/2}$ (час)	Связь с белками (%)
Классические неселективные β блокаторы: I поколение							
Надолол	0	0	низкая	30	30-50	20-24	30
Пенбутолол	0	+	высокая	≈ 100	~ 100	~ 5	80-98
Пиндолол	+	+++	низкая	>95	~ 100	3-4	40
Пропранолол	++	0	высокая	<90	30	3-5	90
Тимолол	0	0	умеренная	90	75	4	<10
Селективные β_1- β блокаторы: II поколение							
Ацебутол	+	+	умеренная	90	20-60	3-4	26
Атенолол	0	0	низкая	90	50-60	6-7	6-16
бисопролол	0	0	умеренная	≈ 90	80	9-12	~ 30
Эсмолол	0	0	низкая	-	-	0,15	55
Метопролол	+	0	высокая	~ 100	40-50	3-7	12
Неселективные β-блокаторы с дополнительными свойствами- III поколение							
Картеолол	0	++	низкая	85	85	6	23-30
Карведилол	++	0	умеренная	>90	~ 30	7-10	98
Лабеталол	+	+	низкая	>90	~ 33	3-4	~ 50
β_1-селективные β блокаторы с дополнительными свойствами - III поколение							
Бетаксоллол	+	0	умеренная	>90	~ 80	15	50
Целипролол	0	+	низкая	~ 74	30-70	5	4-5

* - отмечается в дозах больших, чем для в блокады

Таблица 2. Индекс кардиоселективности β -АБ

Препарат	Отношение средства β_2/β_1 АР
Пропранолол	1,8 : 1
Метопролол	1,0 : 20
Атенолол	1,0 : 35
Бетаксоллол	1,0 : 35
Бисопролол	1,0 : 75
Небиволол	1,0 : 300

β -АБ, используемые в настоящее время, отличаются не только по кардиоселективности, но и по наличию дополнительных вазодилатирующих свойств, а также их растворимости в жирах (таблица 1) и по фармакокинетическим свойствам. Блокада β_2 АР под влиянием β -АБ и перекрестная ак-

тивация в сосудах α -АР, сопровождаемая спазмом периферических сосудов, являются нежелательным эффектом этого класса соединений, а поэтому ищутся препараты, которые наряду с β_1 -АБ эффектом обладают вазодилатирующей активностью (рис. и таблица 1).

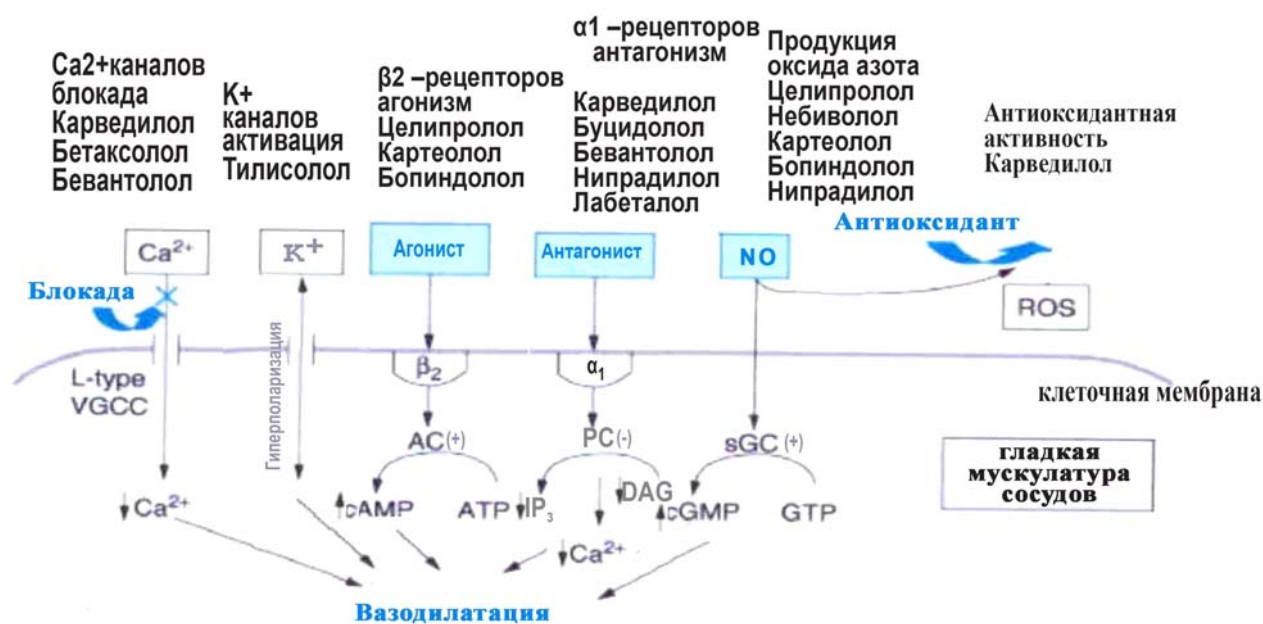


Рис. Механизмы вазодилатирующего действия β-АБ. L-type VGCC - L-тип вольтажзависимые кальциевые каналы, PC - фосфолипаза C, IP₃ - инозитолтрифосфат, DAG - диацилглицерол, cAMP - циклический аденозинмонофосфат, sGMP - циклический гуанилмонофосфат, GC - гуанилатциклаза, AC - аденилатциклаза

Механизмы вазодилатирующего действия β-АБ различны (рис.). Например, лабетолол и карведилол проявляют наряду с β-адреноблокирующей и α₁-адреноблокирующую активность. Соотношение блокирующего действия на α/β-адренорецепторы составляет для лабетолола - 1:3, а для карведилола - 1:23. Карведилол обладает также гидралазинподобным, блокирующим кальциевые каналы сосудорасширяющим и антиоксидантным эффектами. Небиволол (небилет) способствует высвобождению эндотелиального фактора релаксации - оксида азота, целипролол обладает β₂-агонистической активностью, а тилисоллол активирует калиевые каналы.

Важным свойством β-АБ является их растворимость в жирах и воде, по растворимости их можно разделить на липофильные - пропролол, метопролол, тимолол, пиндоллол и др. и гидрофильные - атенолол, картеолол, надолол, эсмолол, небиволол, лабетолол и др. (таблица 1). Липофильные быстро и полностью всасываются из ЖКТ, но в значительной степени метаболизируются в печени и кишечнике при первом прохождении, а поэтому биодоступность их при пероральном применении низкая - 10-30%. Эти препараты могут кумулировать у больных со сниженной функцией печени (у больных пожилого возраста, при циррозе печени, при застойной сердечной недостаточности) и отрицательно взаимодействовать с другими препаратами, имеют короткий период полураспада, а поэтому обычно необходим их 2-3-кратный прием в течение суток, хорошо

проникают через гематоэнцефалический барьер, а поэтому чаще вызывают побочные эффекты, связанные с воздействием на ЦНС (слабость, головная боль, нарушения сна, сонливость, депрессия). Однако, имеются сведения о том, что липофильные АБ более эффективны; в двух мета-анализах было показано, что у больных перенесших инфаркт миокарда только липофильные β-АБ без ВСА обладают кардиопротективным действием [22]. Гидрофильные при приеме внутрь всасываются медленно, выводятся в основном почками, имеют длительный период полураспада, назначаются обычно однократно в течение суток. При нарушении функции почек элиминация гидрофильных β-АБ замедляется. Особое место занимает биспролол, который имеет два пути элиминации - печеночный метаболизм и почечную экскрецию. Имеет большую безопасность применения у пожилых, у больных с поражениями печени и почек, низкую вероятность лекарственного взаимодействия и достаточную биодоступность.

Таким образом, можно заключить, что β-АБ по их фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам представляют весьма гетерогенную группу препаратов, общим свойством которых является блокада адренергической стимуляции β₁ или β₂-АР. Блокада β-АР вызывает общие фармакологические эффекты (таблица 3) которые обуславливают показания и противопоказания к их применению.

Таблица 3. Свойства β -адреноблокаторов

Основными фармакодинамическими эффектами β -АБ, обуславливающими их широкое применение в кардиологии, являются: уменьшение сердечного выброса за счет блокады β_1 -АР сердца, уменьшение потребности миокарда в кислороде, урежение ритма, уменьшение спонтанной активации эктопических очагов, снижение сократимости сердца, систолического артериального давления, улучшение кровообращения миокарда за счет удлинения диастолы и снижения внутримиекардиального напряжения; за счет блокады β_1 -АР югстагломерулярного аппарата почек - угнетение освобождения ренина, образования ангиотензина II, альдостерона. За счет блокады пресинаптических β_2 -АР, уменьшение освобождения катехоламинов. Вышеперечисленные эффекты β -АБ обуславливают антигипертензивное, антиаритмическое, антифибрилляторное и антиишемическое действие. Устранение β -адреноблокаторами токсического действия высоких концентраций катехоламинов, снижение окислительного стресса, антиишемическое, антигипертензивное действие препятствует некрозу и апоптозу кардиомиоцитов, что в свою очередь может улучшать функцию желудочков и гемодинамические показатели. Указанные выше фармакодинамические свойства β -АБ обусловили широкое их применение в кардиологии в качестве антигипертензивных, антиишемических и антиаритмических средств.

До 90-х годов прошлого столетия β -АБ, как препараты с отрицательным инотропным действием, редко использовались при лечении хронической сердечной недостаточности. Однако, учитывая важную роль гиперактивности РААС и САС в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) все чаще и чаще стали предприниматься попытки применения β -АБ для лечения ХСН. В начале нынешнего столетия уже не вызывает сомнения, что наряду с диуретиками, ИАПФ, блокаторами альдостероновых рецепторов, β -адреноблокаторы должны составлять основу длительной медикаментозной терапии большинства больных с ХСН при отсутствии абсолютных противопоказаний. Несколько крупных рандомизированных исследований COPERNICUS [28], CIBIS 11/CIBIS111 [15,39] COMET [30], MERIT [35], ENECA [19], SENIORS [21,31], BCAPS [25] и др. убедительно показали, что не все, а по крайней мере три β -АБ - бисопролол, карведилол и метопролол ретард значительно уменьшают смертность и потребность в госпитализации больных с ХСН. На сегодняшний день не вызывает сомнения целесообразность применения при ХСН II-IV функционального класса трех β -АБ – бисопролола, карведилола и метопролола сукцината замедленного высвобождения [1,6]. Использование при ХСН небиволола остается предметом дискуссий: в европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, с 2005 г. небиволол рекомендован к применению при ХСН, тогда как в соответствующем документе АСС/АНА того же года небиволол не упоминается [10].

Таким образом, следует отметить, что положительное влияние на выживаемость при ХСН отдельных β -АБ не может быть распространено на другие β -АБ, т.е. нельзя судить о класс-эффекте всей группы препаратов. Терапию ХСН одним из β -АБ с доказанной эффективностью начинать следует с малых доз и, постепенно, в течение нескольких недель или месяцев повышать до целевых доз, которые были определены в рандомизированных исследованиях. По современным представлениям, [1] при лечении больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией, один из β -АБ с доказанной эффективностью должен применяться в комбинации с ИАПФ, диуретиками и обычно с дигоксинном. При тяжелой ХСН к комбинации еще рекомендуют добавлять спиронолактон.

2005 г. принес и новые данные о месте β -АБ в лечении гипертонической болезни. В рандомизированном исследовании ASCOT-BPLA [6,16], оценивающем эффективность антигипертензивной терапии, было показано существенное преимущество (по частоте инсультов, нефатального инфаркта миокарда) амлодипина и периндоприла в сравнении с ателололом, что вызвало бурную дискуссию о месте β -АБ в современной антигипертензивной терапии. Ранее в исследовании MRS [6] также была показана низкая антигипертензивная эффективность ателолола у пожилых пациентов, ателолол оказался не в состоянии снизить, ни общую смертность, ни смертность от сердечно-сосудистых причин. В недавно опубликованном мета-анализе 9-и рандомизированных исследований с применением ателолола не было отмечено его преимущество в сравнении с плацебо по влиянию на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых причин и частоту инфаркта миокарда [6,14,36]. К аналогичным выводам приходят авторы и другого мета-анализа [16]. Такие результаты позволили известным экспертам в области артериальной гипертензии N. Kaplan и L. Opie поставить вопрос о пересмотре места β -АБ в лечении гипертонической болезни и отнесении их к антигипертензивным препаратам третьей линии [6,26]. Однако, в рандомизированных исследованиях BISOMET и BIMS и других исследованиях [6] доказано либо преимущество, либо равнозначная антигипертензивная эффективность бисопролола по сравнению с нифедипином и эналаприлом. Многими исследователями [4,6,7] высказывается мнение, что для окончательного решения вопроса о месте β -АБ в антигипертензивной терапии требуются дальнейшее изучение и оценка эффективности не класса в целом, а его отдельных препаратов.

Рандомизированные исследования ВНАТ, МІАМІ, САРІСІОRN [6,34] эффективности β -АБ в терапии ишемической болезни сердца показали, что β -АБ (пропранол, метопролол, карведилол) оказывают выраженное антиангинальное, антифибрилляторное действие, сни-

жают зону инфаркта, повторных инфарктов и коронарных смертей. На основании исследования [34] карведилола сделан вывод о целесообразности применения β -АБ у больных инфарктом даже при выраженном снижении сократительной фракции миокарда. Исследованиями [22,32] доказано, что эффективность β -АБ во вторичной профилактике инфаркта миокарда зависит не столько от кардиоселективности, сколько от липофильности и отсутствия внутренней симпатической активности (ВСА). Отмечается, что липофильные β -АБ без ВСА (пропранолол, тимолол, карведилол, метопролол, бетаксолон) в среднем снижают смертность на 20-30%, в то время как ни гидрофильные - атенолол, соталол, ни β -АБ с ВСА не оказывают такого действия. Наибольшая эффективность вторичной профилактики инфаркта миокарда с применением β -АБ отмечается у пожилых пациентов с нарушениями желудочного ритма [22,32,36].

Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что β -АБ не как класс в целом, а некоторые его представители и в настоящее время продолжают рассматриваться как препараты первого ряда в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности. Другие показания к применению β -АБ, их побочные эффекты и противопоказания указаны в таблице 3.

В настоящее время пересматриваются вопросы о возможности применения β -АБ как антигипертензивных средств у больных с сахарным диабетом и при атеросклерозе. Известно, что у больных сахарным диабетом, получающих инсулин, β -АБ могут провоцировать и пролонгировать гипогликемию и маскировать ее клиническое проявление, что связано с подавлением гликогенолиза и глюконеогенеза из-за блокады β 2 АР печени. Чем выше кардиоселективность β -АБ, тем ниже риск развития гипогликемии. При сахарном диабете II типа, когда имеет место развитие инсулинорезистентности, длительное применение β -АБ может способствовать увеличению глюкозы в крови за счет блокады β 2-АР поджелудочной железы и снижения освобождения инсулина, однако современные β -АБ с вазодилатирующим эффектом не только не усугубляют, но и могут способствовать уменьшению инсулинорезистентности [1,2] и снижению гликемии. Так, в исследованиях [1,2] установлена метаболическая нейтральность небиволола и карведилола в отношении углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2. В настоящее время наличие сахарного диабета 2 и метаболического синдрома не рассматривается как противопоказание к назначению β -АБ [1,2].

Известно, что β -АБ оказывают неблагоприятное влияние на показатели липидного спектра плазмы крови, а именно – увеличение содержания триглицеридов, хо-

лестерина ЛПНП и снижение ЛПВП. Появились данные о том, что β -АБ с вазодилатирующими свойствами не оказывают отрицательного влияния на липидный спектр плазмы. Результаты экспериментальных и клинических исследований с применением метопролола медленного высвобождения [14,16] свидетельствуют, что при β -АБ длительном применении не только не оказывают проатерогенное действие, а напротив, замедляют развитие атеросклероза. Высказываются предположения [1,2] о возможном противоатеросклеротическом действии β -АБ, а именно уменьшении проатерогенного влияния катехоламинов на сосудистую стенку и повреждении эндотелия под действием гемодинамических колебаний, увеличении продукции простаглицина, уменьшении адгезии тромбоцитов и связывании ЛПНП с протеингликанами сосудистой стенки.

Таким образом, β -АБ представляют весьма гетерогенный в фармакологическом отношении класс препаратов; трудно назвать другой класс препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, которые вызывают столько противоречивых на первый взгляд эффектов и клиническое применение их ставит столько дискуссионных вопросов. Вопрос о месте β -АБ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ввиду фармакодинамической и фармакокинетической гетерогенности этого класса препаратов, должен рассматриваться с позиций оценки эффективности не всего класса в целом, а его отдельных препаратов. По современным представлениям, доказанными многоцентровыми рандомизированными исследованиями, β -адреноблокаторы такие как бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат замедленного освобождения остаются препаратами первого ряда в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и ХСН. Рассматривается вопрос о перспективности применения бисопролола и β -АБ с вазодилатирующими свойствами, в частности небиволола и карведилола, у больных с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Является весьма перспективным изыскание новых β -АБ с дополнительным вазодилатирующим эффектом различного механизма действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Применение β -блокаторов в лечении больных артериальной гипертензией: новые возможности и перспективы // РМЖ. – 2005. - Том 13. - N19. – С. 1265-1268.
2. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Новые европейские рекомендации: β -блокаторы в лечении стабильной ишемической болезни сердца // РМЖ. – 2006. - Том 14. - N20. - С. 1402.
3. Кукес В.Г. Остроумова О.Д. Батурина А.М., Зыкова А.А. β -адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? // РМЖ. – 2002. - N10. – Р. 446-49.
4. Нестерова И.В., Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Иванов

- С.Г., Трушкина М.А. Существуют ли различия в эффектах бета-адреноблокаторов у больных хронической сердечной недостаточностью? // Кардиология СНГ. – 2005. - Том 3.
5. Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных β -адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями // РМЖ. – 2004. - N12. - P. 721-25.
6. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Бета-адреноблокаторы: взгляд XXI века // РМЖ. – 2006. - Том 14. - N10. – С. 737-742.
7. Преображенский Д.В., Павлова А.В., Тарыкина Е.В., Ермакова Т.А., Сидоренко Б.А. Ингибиторы нейрогуморальных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Consilium Medicum. – 2005. - Том 07. - №11.
8. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – С. 1-19 (приложение).
9. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // Guidelines Committee. J Hypertens. – 2003. – N 21(6). – P. 1011-53.
10. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult Circulation. – 2005. - N112. – P. 54-235.
11. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease // Lancet. – 1997. - N349. – P. 375-80.
12. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients With type 2 diabetes mellitus and hypertension // JAMA. – 2004. - N292. - P. 2227-2236.
13. Broekman C., Haensel S. et al. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men // Y Sex Marital Ther. – 1992. – N 18(4). – P. 325-331.
14. Cariberg B., Samuelsson O., Undholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // Lancet. – 2004. - N354. – P. 1684-89.
15. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. – 1999. - N353. - P. 9-13.
16. Dahleff B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT -BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – P. 366.
17. Dessy C., Saliez J., Ghisdal P. et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol // Circulation. – 2005. - N 112(8). – P. 1198-1205.:895-906.
18. DiBari M., Marchionni N., Pahor M. Beta-blockers after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes mellitus: time to reassess // Drugs Aging. – 2003. - N20. – P. 13-22.
19. Edes I., Gasior Z., Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study // Eng J Heart Fail. – 2005. - N7. - P. 631-9.
20. Eichhorn E., Domanski M., Krause-Steinrauf H., Anderson J., Boardman K., Bristow M. et al. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure // N Engl J Med. – 2001. - N344. – P. 1659 – 67.
21. Flatler M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur Heart J. – 2005. - N26. – P. 215-25.
22. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis // BMJ. – 1999. – P. 1730 -7.
23. Gheorghide M., Goldstein S. Beta-blockers in post-myocardial infarction patients // Circulation. - 2002. - N106. – P. 394-398.
24. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update h 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. – 2005. - N26. – P. 1115-40.
25. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L., Wedel H., Berglund G. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS) // Circulation. – 2001. - N103. - P. 1721-1726.
26. Kaplan N.M., Opie L.H. Controversies in Cardiology 2. Controversies in hypertension // Lancet. – 2006. - N367. – P. 168-76.
27. Lotze U., Heinke S., Fritzenwanger M. et al. Carvedilol inhibits platelet-derived growth factor-induced signal transduction in human cardiac fibroblasts // J Cardiovasc Pharmacol. – 2002. - N39. – P. 576-589.
28. Packer M., Fowler M., Rouleau J, et al. COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial). A multicenter randomized double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of carvedilol on mortality in severe congestive heart failure // Cardiovasc Drugs Ther. – 1999. - N13. – P. 24.
29. Poole-Wilson P.A. et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial // Heart. – 2003. - N89. – P. 42-48.
30. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on V clinical outcomes in patients with CHF in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial // Lancet. – 2003. - N362. – P. 7-13.
31. Rather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur Heart J. – 2005. – N 26(3). – P. 215-25.
32. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers // Prog Cardiovasc Dis. – 2004. – N 47(1). – P. 11-33.
33. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. – 2003. - N42. – P. 1206-1252.
34. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricle dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // Lancet. – 2001. - N357. – P. 1385-90.
35. The MERIT -HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure // JAMA. – 2000. - N283. – P. 1295-1302.
36. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers // Eur Heart J. – 2004. - N25. – P. 1341-62.
37. Toda N. Vasodilating β -adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics // Pharmacol. Ther. – 2003. - N100. – P. 215-234.
38. Undholm L.H., Cariberg B., Samuelsson O. Should β -blockers remain the first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet. – 2005. - N366. – P. 1545-53.
39. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III // Circulation. – 2005. – N 112(16). – P. 2426-35.

SUMMARY

PRINCIPAL PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF DIFFERENT β -BLOCKERS, POSSIBILITIES AND NEW PERSPECTIVES OF THEIR USES

Antelava N., Antelava A., Pachkoria K., Pirtskhalaishvili N.

Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacology

β -blockers are heterogeneous pharmacological drug group which are used in treatment of hypertension, angina and acute coronary syndrome, supraventricular and ventricular arrhythmias and congestive heart failure. Classification, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of β -blockers are summarized in this review. Advantages and deficiencies of the full and partial antagonists, selective and nonselective, lipophilic and hydrophilic, as well as

peripheral vasodilator actions of β -blocker -blockers are discussed.

The underlying sub cellular mechanisms of β -blockers leading to the vasodilatation are presented.

Key words: β -blocker, pharmacological properties of β -blocker, hypertension, angina, heart failure, acute coronary syndrome.

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАЗЛИЧНЫХ β - АДРЕНОБЛОКАТОРОВ, ВОЗМОЖНОСТИ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Антелава Н.А., Антелава А.В., Пачкория К.З., Пирцхалайшвили Н.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии

В обзоре освещены современные представления об основных фармакодинамических и фармакокинетических свойствах различных β -адреноблокаторов, а также возможности и новые перспективы их клинического применения. Рассмотрены классификация, фармакодинамика и фармакокинетика β -адреноблокаторов. Обсуждены преимущества и недостатки β -АБ полных антагонистов и частичных агонистов-антагонистов β -АР или, так называемых, β -АБ с внутренней симпатической активностью, кардиоселективных и неселективных β -АБ, липофильных и гидрофильных, а также β -АБ с вазодилатирующим эффектом. Обсуждены возможные механизмы вазодилатирующего эффекта β -АБ.

Заключается, что β -АБ представляют весьма гетерогенный в фармакологическом отношении класс препаратов. Трудно назвать другой класс препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, которые вызывают столько противоречивых на первый взгляд эффектов и клиническое применение их ставит столько

дискуссионных вопросов. Вопрос о месте β -АБ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний из-за фармакодинамической и фармакокинетической гетерогенности этого класса препаратов должен рассматриваться с позиций оценки эффективности не всего класса в целом, а его отдельных препаратов. Согласно современным представлениям, доказанным многоцентровыми рандомизированными исследованиями, β -адреноблокаторы, такие как бисопролол, карведилол, метапролола сукцинат замедленного освобождения остаются препаратами первого ряда в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности. Рассматривается вопрос о перспективности применения бисопролола и β -АБ с вазодилатирующими свойствами, в частности небиволола и карведилола, у больных с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Является весьма перспективным изыскание новых β -АБ с дополнительным вазодилатирующим эффектом различного механизма действия.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.В. Гонгадзе

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

Rekhviashvili A.

M. Tsinamdzgvrishvili Institute of Cardiology

The development of the new conception about the mechanisms of the evolution of arterial hypertension (AH) took place in the second half of the 20th century. In recent years were marked with intensive development of fundamental and clinical investigations of the role of vascular endothelium in pathogenesis of cardio-vascular diseases. In 1998, after receiving Nobel Prize by Ferrid Murad, Roberto Furshgott and Luiss Ignarro, was created a theoretical basis for studying the role of endothelial dysfunction (ED) in the pathogenesis of cardiovascular diseases [3]. The question on the role of ED in AH and its complications has not been decided yet. However, the precise mechanism of AH-mediated ED and the alteration of nitric oxide (NO) biology are unclear, and existing data are often contradictory. The present review focuses on endothelium and its mediators, on ED and its investigative methods.

Before 1980, studies investigating the regulation of vasomotor tone focused almost exclusively on the smooth muscle cell (SMC) layer of the tunica media. The endothelium was considered as a hemostatic barrier. At present, it's well established, that endothelium isn't the passive barrier between the circulating blood and vascular SMCs of the media, but it is the active organ, with 1,5-1,8 kg. mass [2]. The normal endothelium is an autocrine, paracrine and endocrine organ, which plays a key role in regulation of vascular tone, thrombogenesis, lipid breakdown, inflammation and vessel growth [7].

The endothelial cells (ECs) generate both relaxing and growth-inhibiting factors (nitric oxide (NO), prostacyclin, endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)), and vasoconstrictor and growth-promoting substances (super-oxide anions, endoperoxides, thromboxane A₂, endothelin (ET-1, angiotensin II) [1]. The different directional influence of vasoconstrictors and vasodilators supports a certain tonus of vascular wall. This all determines the common peripheral resistance, and consequently, the status of the central hemodynamic, which is changed depending on predominance of constricting and dilating actions.

NO, which was originally termed "endothelium derived relaxing factor" by Furchgott and Zawadzki, is released from ECs in response to the mechanical and chemical stimuli. NO is a free radical gas with an *in vivo* half-life of only a few seconds, and is able to cross biological membranes [12]. After diffusion from ECs to vascular smooth

muscle cells of the media, NO increases intracellular cGMP concentrations by activation of the guanylate cyclase, leading to the relaxation of the SMCs [2]. Endothelial function is most commonly measured as the vasodilating response to physical or pharmacological stimuli, such as shear stress, acetylcholine (ACh), bradykinin, thrombin, substance P, and serotonin. Each agonist acts through a cellular membrane receptor, with signal transduction operating through G proteins [7].

First of all ED is imbalance between production of vasodilative, angioprotective and antiproliferative factors on the one hand (prostacyclin, tissue plasminogen activator, C-type of sodium-urethric peptide, endothelial hyperpolarizing factor) and vasoconstrictive, prothrombotic and proliferative factors, on the other hand (endothelin, super-oxide anion, thromboxane A₂, inhibitor of tissue plasminogen activator) [1].

While ED, vasodilators could not have a relaxing effect upon vasculature; and generally vasoconstriction and proliferation takes place instead of vasodilation. It's well established, that AH is accompanied by ED. A lot of studies show, that forearm ED is a marker for future cardiovascular morbid events in subjects with AH [7]. ED may play a key role in myocardial, cerebral and renal complications of AH [13,15]. A lot of experimental data confirm, that NO is involved in regulatory processes of arterial pressure, thus deficiency of NO can lead to AH [2]. However, there are still many unanswered questions about the role of NO in AH. Several recent studies have documented the prognostic significance of ED. Suwaidi et al. [11] showed, that coronary patients with severe ED have a 14% increased risk for cardiac events. Perticone et al. [7] showed, that endothelial function correlates with prognosis in hypertensive patients.

There are different points of view about the primary role of ED in AH. According to the opinion of one group of investigators, ED is a result of AH – premature aging of vasculature caused by chronic action of high arterial pressure [2]. In agreeing with another group of investigators, ED is the primary phenomenon, because it is detected in healthy progeny of patients with AH; on the other hand, there is not precise correlation between arterial pressure and ED; and finally, lowering of arterial pressure couldn't normalize the endothelial function or improve the status of ED.

There are two main diagnostic methods of ED: Determination of circulating markers of ED and assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) [8], i.e. endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation (EDFMD):invasive and noninvasive (with high-resolution ultrasound) [6].

Laboratory method is used for determination of circulating markers of ED – direct measurement of NO and its metabolites in blood and urine. None of laboratory techniques are absolutely reliable. No single technique could accurately reflect quantitative rates of formation of a particular reactive species. While measuring reactive species, i.e. NO, it must be used two or more different approaches to achieve the great validity. Moreover, using this methodology it is not able to reach data of NO level and its metabolites in blood plasma, because about 50% of nitrates and nitrites, which are detected in blood plasma can come through in human organism with food. At present is mainly used the ultrasonic method, because of its high validity, simple technique, and the ability to use it in daily routine clinical practice.

The basis of EDFMD method is a well-known fact – vasodilation in response to increased blood flow. This phenomenon was discovered about 60 years ago [1]. For a long time it was considered, that this phenomenon is depended on peripheral neural mechanisms. However, in 1985 Pohl U. and Holtz J. demonstrated the decisive role of endothelium in regulation of vascular lumen diameter in response to increased blood flow in vivo [1]. Invasive modification of this method have been used for ages.

Endothelial function can be measured in the coronary arteries and peripheral vasculature by measuring vasomotor function after intra-arterial infusion of pharmacological substances, which enhance the release of endothelial NO. The disadvantage of this method is its invasive nature, which generally makes it unsuitable for studies involving asymptomatic subjects. For this reason, noninvasive tests of endothelial function have been developed. Noninvasive modification of this method was suggested by Celermajer et al [1]. For investigation of EDFMD they suggested to use reactive hyperemia, and for investigation of endothelium-independent vasodilatation (EIDVD) – sublingual receiving of nitroglycerin. Both procedures cause dilatation, therefore nitroglycerin acts directly on the vascular SMCs. Besides the investigation of EDFMD, must be taken place the estimation of EIDVD too, and it is necessary to compare vasodilating reactions of arteries on endothelial-dependent and endothelial-independent stimulus. One of the most important mechanical stimuli that evokes vasodilator release from the vascular endothelium is shear stress, resulting from the movement of blood along the ECs [9]. It is well known, that ECs are sensitive to blood flow velocity. Shear stress causes deformation of ECs. This deformation is perceived by endothelial ionic

canals, which leads to increased content of Ca^{+2} in cytoplasm and increase of NO production [1].

The ability to assess endothelial function noninvasively with high-resolution B-mode ultrasound has lead to its widespread application in a variety of studies [9]. Mean FMD differs widely between studies. There is a great overlap between populations (healthy, patients with coronary heart disease and arterial hypertension, diabetics). Bot's findings suggest, that the technical aspects of the measurements, the location and the duration of the occlusion may explain some of these differences, whereas type of equipment and occlusion pressure do not [1,2]. The interobserver variation for measurement of FMD in many laboratories was not significant (p value<0,05).

After all, we could summarized, that for measurement of endothelial function in a large population, the vascular ultrasound method, proposed by Celermajer et al. [1], appears practical because of its noninvasive nature, its brief duration, its repeatability and its low variability.

REFERENCES

1. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии // *Media Medica. Кардиология.* – 2005. - Том 07. - N1. - С. 5-9.
2. Чернявская Т.К. Современные проблемы диагностики и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией // *Атмосфера. Кардиология.* – 2005. - N2. - С. 21-28.
3. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction // *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. - N23. – P. 168-175.
4. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin D., Celermajer D. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. - N39. – P. 257-265.
5. Hurlimann D., Ruschitzka F. and Luscher T.F. The relationship between the endothelium and the vessel wall // *Eur. Heart J. Supplements.* – 2002. – N 4 (Suppl A). – P. A1-A7.
6. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects // *Am. J. Physiol. Heart.* – 2002. - N282. – P. 1-5.
7. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation.* – 2001. - N104. – P. 191-196.
8. Preik M., Lauer T., Heiss C., Tabery S., Strauer B.E. et al. Automated ultrasonic measurement of human arteries for the determination of endothelial function // *Ultraschall Med.* – 2000. - N21. – P. 1-5.
9. Pyke K.E., Dwyer E.M. and Tschakowsky M.E. Impact of controlling shear rate on flow-mediated dilation responses in the brachial artery of humans // *J. Appl. Physiol.* – 2004. - N97. - P. 499-508.
10. Raitakari O.T., Celermajer D.S. Flow-mediated dilatation // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. - N50. – P. 397-404.
11. Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T. et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction // *Circulation.* – 2000. - N101. – P. 948-954.

12. Taddei S., Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G. et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans // Hypertension. – 2001. - N38. – P. 274-279.
13. Vakkilainen J., Makimattila S., Seppala-Lindroos A. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles // Circulation. – 2000. - N102. – P. 716-721.
14. Vanhoutte P.M. Ageing and endothelial dysfunction // Eur. Heart. J. Supplements. – 2002. - N4 (Suppl A). – P. A8-A17.
15. Vertes A. Endothelium-dependent and –independent vasodilation in young males with previous myocardial infarction // J Clin Basic Cardiol. – 2003. - N6. – P. 73-76.

SUMMARY

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

Rekhviashvili A.

M. Tsinamdzgvrishvili Institute of Cardiology

A literature published in 1999- 2005 on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and detective methods of NO in blood is reviewed. The aim of the review is to consider the positive and negative sides of investigative methods of endothelial dysfunction.

The analysis of literature data showed that none the laboratory techniques are absolutely reliable. There is no technique that could accurately reflect quantitative rates of formation of a par-

ticular reactive species. The ultrasonic method is the most common in daily routine clinical practice, due to its high validity, simple technique. For estimation of endothelial function at a large population, the vascular ultrasound method, proposed by Celermajer et al. appears practical because of its non-invasive nature, its brief duration, repeatability and low variability.

Key words: ultrasound, doppler nitric oxide hypertension, essential endothelium, dysfunction.

РЕЗЮМЕ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ

Рехвиашвили А.И.

НИИ кардиологии им. М.Д. Цинамдзгвривили

Проведен анализ ретроспективной и текущей научной информации за 1999-2005 гг. о потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и методах определения NO в крови. Целью обзора явилось обсуждение позитивных и негативных сторон исследовательских методов эндотелиальной дисфункции. Дается критическая оценка некоторых широко используемых подходов эндотелиальной дисфункции: лабораторного метода (прямое измерение NO и ее метаболитов в крови и моче) и ультразвукового метода (потокзависимая вазодилатация плечевой артерии).

Ни одно из лабораторных исследований не достоверно, также как и ни одна отдельная техника не может точно отражать количественную степень формирования отдельных активных частиц. Более того, используя лабораторный метод, не-

возможно достичь реальных данных NO уровня и его метаболитов в крови, так как около 50% нитратов и нитритов, определяемых в кровяной плазме, поступают в человеческий организм с пищей. В настоящее время, в основном, используется ультразвуковой метод, ввиду его высокой валидности, простой техники применения, возможности его использования в ежедневной рутинной клинической практике; для оценки эндотелиальной функции у большого количества популяции, ультрасонографический метод, предложенный Celermajer et al., является более практичным ввиду его неинвазивного характера, кратковременности выполнения процедуры, повторяемости и низкой вариабельности.

Рецензент: д.м.н., проф. Б.В. Цинамдзгвривили

PECULIARITIES OF HERPES ZOSTER IN IMMUNOCOMPETENT AND IMMUNOCOMPROMISED HOSTS

Sharvadze L., Tsertsvadze T., Gochitashvili N., Bolokadze N., Dolmazashvili E.

Infectious Diseases, AIDS & Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia

Human Herpes Virus 3, Varicella Zoster Virus (VZV) causes two distinct diseases. Primary infection, caused by VZV presents as varicella (or chickenpox), a contagious and usually benign illness that occurs in epidemics among susceptible children, whereas herpes zoster represents reactivation of a previous infection.

After primary infection (chickenpox) the virus migrates along sensory nerve fibers to the satellite cells of dorsal root ganglia where it becomes dormant. This dormancy (latency) may be permanent, maintained long time (possible all lifetime) or the virus may become reactivated resulting in Herpes Zoster (HZ) [1,3].

The most prominent risk factors for reactivation of VZV and herpes zoster development are age and cellular immunosuppression. Declining virus-specific cell-mediated immune responses, which occur naturally as a result of aging or in case of insufficiency of human immune system (HIV infection/AIDS, malignant disease, persons receiving immunosuppressive therapy and persons with primary infection *in utero* or in early infancy), virus reactivation occurs [11-13].

In the lead of reactivation, the virus migrates down the sensory nerve to the skin, causing the characteristic painful dermatomal rash. After resolution, many individuals (up to 20% of patients) may continue to experience pain in the distribution of the rash (postherpetic neuralgia) [6,7].

Acute herpes zoster carries a significant public health burden. Of all patients diagnosed with acute herpes zoster, 45% report that they experience pain every day, 23% report that they experience pain the whole day, and 42% report that zoster-associated pain (ZAP) is "horrible" or "excruciating" [7, 9]. The pain is so debilitating that patients, especially older adults, often need to be hospitalized. One study reported that the mean hospitalization rate for ZAP in patients 60 years and older is approximately 6 times higher than that seen in younger patients [2]. In the United States, as many as 10,000 hospitalizations and approximately 100 deaths occur per year as a result of complications from VZV infection. Morbidity and mortality affect mostly immunosuppressed individuals, including elderly persons [2,8].

The incidence of herpes zoster increases with age [11], with approximately 10 cases per 1000 persons in adults

older than 75 years. The lifetime risk of a first episode of herpes zoster ranges from 10% to 20%. It is estimated that 50% of persons who live to the age of 85 years will ultimately develop herpes zoster [7].

The incidence of herpes zoster is approximately 15 times higher in HIV-positive persons than in HIV-negative persons [3-5]. Furthermore, in hematological malignancies such as Hodgkin's disease, as many as 25% of patients develop herpes zoster during their lifetime. Organ and tissue transplant patients who are undergoing immunosuppressive therapy are also at high risk for developing herpes zoster [13].

The disease has various complications during acute phase and after resolving of infection. The acute herpes zoster complications are: 1. Neurological: motor neuropathy, cranial neuritis, meningoencephalitis, transverse myelitis. 2. Ophthalmic: keratitis, iritis, retinitis, visual impairment. 3. Cutaneous: bacterial superinfection, scarring, disfigurement. 4. Visceral; pneumonitis, hepatitis [1].

The most common complication after resolution of infection is postherpetic neuralgia. The complications of disease including postherpetic neuralgia is common in immunocompromised, especially in patient with HIV/AIDS and very frequently these complications may be fatal.

The disease (Herpes Zoster) clinical course, severity, duration and complications are quite different in immunocompromised and immunocompetent hosts. Herpes Zoster in immunocompetent persons usually appears as a localized or segmented erythematous, maculopapular eruption along a single dermatome. Lesions evolve over 1 to 2 days to form true vesicles, pustules, and crusts. In the non-HIV-infected host, Zoster usually remains localized and resolves spontaneously, but it may cause persistent pain and/or cutaneous scarring.

In HIV-infected patients (immunocompromised hosts) Zoster may occur at any stage of infection, and may be the first clinical evidence of previously undiagnosed HIV infection. In such patients Zoster may be particularly bullous, hemorrhagic, necrotic, and painful. Blisters and crusts usually last 2 to 3 weeks, although necrotic lesions may last for up to 6 weeks and heal with severe scarring. HIV-infected persons with herpes zoster are at an increased risk

of recurrent episodes of zoster,[4] which may be more severe with increasing immunosuppression. As mentioned above the Herpes Zoster has different complications and these complications are various and different in immunocompromised and immunocompetent hosts. However these issues need further investigations.

For this purpose we decided to investigate the clinical course of Herpes Zoster, diseases duration and complications in HIV positive and HIV negative immunocompetent persons.

Materials and methods. The aim of five years (2000-2005) study was to investigate the peculiarities of Herpes Zoster in immunocompromised and immunocompetent patients. For this purpose we decided to study the clinical course of Herpes Zoster, disease duration, complications of disease, as in acute phase as well as postherpetic neuralgia in HIV positive and HIV negative groups of patients.

Study enrolled 148 patients with Herpes Zoster. Among them 74 patients (24 female and 50 male) were HIV Positive (1st group) and 74 patients (40 female and 34 male) HIV negative and without any immunodeficiency conditions such as malignant diseases, receiving immunosuppressive therapy and etc (2nd group).

All HIV/AIDS patients were antiretroviral treatment naive. The range of HIV positive patient's age was 20-51 years. The range of HIV negative patient's age was 33-65 years.

All HIV/AIDS patients are registered at AIDS center and they are regularly monitored. So AIDS center has unlimited possibility for revealing Herpes Zoster, as well as other diseases among HIV/AIDS patients.

As to other group of immunocompetent patients (2nd group) they were referred (themselves) to the Georgian infectious, AIDS & Clinical Immunology Research Center during the study period as out-patients.

In both group of patients we studied the prevalence of the following complications: 1. The acute Herpes Zoster complications: a) Neurological: motor neuropathy, cranial neuritis, meningoencephalitis, transverse myelitis. b) Ophthalmic: keratitis, iritis, retinitis, visual impairment c) Cutaneous: bacterial superinfection, scarring, disfigurement. d) Visceral: pneumonitis, hepatitis. e) Multidermatomal. 2. The complications of after resolution of infection: a) Postherpetic neuralgia and various duration of pain associated with postherpetic neuralgia such as : < 1 month, 1-6 months, 6-12 months and > 1 year durations. b) Recurrent herpes zoster.

Diagnose of Herpes Zoster was made based on clinical symptoms and laboratory investigations. Besides detec-

tion of Herpes Zoster specific IgM and IgG antibodies by ELISA method for diagnoses of central nervous system Herpes Zoster revealing of nucleic acids in cerebrospinal fluid by Reverse Hybridization Assay (RHA) carried out.

HIV infection was diagnosed by ELISA method and was confirmed by Western Blot.

ELISA principle: solid phase enzyme-linked immunoassay (ELISA) based on the sandwich principle. The wells are coated with antigen. Specific antibodies of the sample binding to the antigen coated wells are detected by a secondary enzyme conjugated antibody specific for human IgM or IgG. After the substrate reaction the intensity of the color developed is proportional to the amount of IgM or IgG specific antibodies detected.

Western blot principle: the nitrocellulose strips are incorporated with separated bound antigenic proteins from partially purified inactivated HIV-1 using electrophoretic blotting, plus a specific HIV-2 synthetic peptide on the same strips. Individual nitrocellulose strips are incubated with diluted serum or plasma and controls. Specific antibodies to HIV-1 and HIV-2 if presented in the specimens, will bind to HIV-1 proteins and HIV-2 peptide on the strips. The strips are washed to remove unbound materials. Antibodies that bind specifically to HIV proteins can be visualized using a series of reactions with goat anti-human IgG conjugated with alkaline phosphatase and substrate BCIP/NBT.

Reverse hybridization Assay (RHA) test principle: parts of the viral genomes are amplified by PCR, and denatured biotinylated amplicons are hybridized with specific oligonucleotide probes, which are immobilized as parallel lines on membrane strips. After hybridization and stringent washing, streptavidin-conjugated alkaline phosphate is added and bound to any biotinylated hybrid previously formed. Incubation with BCIP/NBT chromogen yields in a purple precipitate and the results can be visually interpreted.

Results and discussion. Among 74 immunocompromised HIV/AIDS patients (24 female and 50 male) with Herpes Zoster (1st group) the following acute complications of Herpes Zoster was observed: 52 (70,2%) patients had multidermatomal Herpes Zoster, 53 (71,6%) patients had cutaneous complications as a bacterial superinfection with necrotic-hemorrhagic lesions, 46 patients (62,1%) had visceral organ involvements (hepatitis, pneumonitis), 47(63,5%) patients had neurological complications (meningitis, meningoencephalitis), 12(16,2%) patients had ophthalmological complications (keratitis, iritis, retinitis).

Out of 74 patients (1st group) 51 patients were treated as in-patients because of complications. 37 (50%) patients developed very rare complication of herpes Zoster – recur-

rent Herpes Zoster. Out of 1st group 74 patients 56 (75, 7%) developed postherpetic neuralgia. Among 56 patients 42 (75%) had >1 year duration postherpetic neuralgia, 10 (17, 8%) patients 6-12 months duration and 4 (7,14%) 1-6 months duration postherpetic neuralgia. The mean duration of rash was 18-21 days.

Among 74 (40 female and 34 male) immunocompetent group patients (2nd group) the following acute Herpes Zoster complications was observed: 11 (14,9%) patients had multidermatomal Herpes Zoster, 8 (10,8%) patients had cutaneous complications with necrotic-hemorrhagic lesions, 2 patients (2,7%) had visceral organ involvements (pneumonitis), 2(2,7%) patients had neurological complications (meningoencephalitis), 3(4,0%) patients had ophthalmological complications (keratitis).

Out of 74 patients (2nd group) only 7 patients were treated as in-patients, others as out-patients. It is worth to mention that in these group patients no cases of recurrent Herpes Zoster revealed. Out of 2nd group 74 patients 47 (63, 5%) developed postherpetic neuralgia. Among these 47 patients 5 (10, 6%) had >1 year duration postherpetic neuralgia, 15 (31,9%) patients 6-12 months duration and 27 (57,4%) 1-6 months duration postherpetic neuralgia. The mean duration of rash was 7-11 days.

We found that Herpes Zoster may develop as in HIV positive as well as HIV negative population. Study showed that severe cases of disease (Herpes Zoster), long duration and rate of complications are much higher in HIV/AIDS than in HIV negative group patients. There were no significant difference in disease severity, duration and complications among male and female patients. Rate of hospitalization is also higher in HIV/AIDS patients with Herpes Zoster than in HIV negative patients with Herpes Zoster.

The recurrent Herpes Zoster in HIV/AIDS patients is very common and practically doesn't develop HIV negative patients.

The postherpetic neuralgia is very frequent complication for both group (HIV positive and HIV negative) Herpes Zoster patients, but its duration longer in HIV/AIDS patients in comparison to HIV negative group.

REFERENCES

1. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus // N. Engl. J. Med. – 2005. - N352. – P. 2266-2267.
2. Coplan P., Black S., Rojas C. et al. Incidence and hospitalization rates for varicella and herpes zoster before varicella vaccine introduction: a baseline assessment of the shifting epidemiology of varicella disease // *Pediatr Infect Dis J.* – 2001. - N20. – P. 641-645.
3. Gnann J., Whitley R. Herpes zoster // *N Engl J Med.* – 2002. - N347. – P. 340-346.

4. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2004. – vol. 37(5).
5. Gnann J.W., Whitley R.J. **Herpes Zoster** // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – N 347(5). – P. 340-346.
6. Jung B., Johnson R., Griffin D., Dworkin R. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster // *Neurology.* – 2004. - N62. – P. 1545-1551.
7. Katz J., Cooper E., Walther R., Sweeney E., Dworkin R. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life // *Clin Infect Dis.* – 2004. - N39. – P. 342-348.
8. Lin F., Hadler J. Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: the pre-varicella vaccine era // *J Infect Dis.* – 2000. - N181. – P. 1897-1905.
9. Mc Crary M.L., Severson J., Trying S.K. Varicella zoster virus // *Am Acad Dermatol.* – 1999. - N41. – P. 1-14.
10. Schleupen E., Korting H., Nachbar F., Volkenandt M. Molecular evidence for the existence of disseminated zoster as a distinct entity in an immunosuppressed renal transplant patient // *J Mol Med.* – 1995. - N73. – P. 525-528.
11. Schmader K. Herpes zoster in older adults // *Clinical Infectious Diseases.* – 2003. - N32. – P. 1481-1486.
12. Sesylva P.L.K., Shah K.M., Mani H. et al. HIV infection in herpes zoster // *Med. J. Armed. Forces IND.* – 1998. - N54. – P. 182-184.
13. Stankus S., Dlugopolski M., Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia // *Am Fam Physician.* – 2000. - N61. – P. 2437-2444.

SUMMARY

PECULIARITIES OF HERPES ZOSTER IN IMMUNOCOMPETENT AND IMMUNOCOMPROMISED HOSTS

Sharvadze L., Tsertsvadze T., Gochitashvili N., Bolokadze N., Dolmazashvili E.

Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia

The aim of five years (2000-2005) study was to investigate the peculiarities of Herpes Zoster in immunocompromised and immunocompetent patients. For this purpose we have investigated the clinical course of Herpes Zoster, disease duration, complications of disease, as in acute phase as well as postherpetic neuralgia in 74 HIV positive (1st group) and 74 HIV negative (2nd group) groups of patients.

In both group of patients we have studied the prevalence of the following complications: 1. Acute complications of Herpes Zoster: a) Neurological: motor neuropathy, cranial neuritis, meningoencephalitis, transverse myelitis. b) Ophthalmic: keratitis, iritis, retinitis, visual impairment c) Cutaneous: bacterial superinfection, scarring, disfigurement. d) Visceral: pneumonitis, hepatitis. e) Multidermatomal. 2. The complications of after resolution of infection: a) Postherpetic neuralgia and various duration of pain associated with postherpetic neuralgia such as : < month, 1-6 months, 6-12 months and >1 year durations. b) Recurrent herpes zoster.

Herpes Zoster infection was diagnosed based on clinical symptoms and by detection of VZV specific IgM and IgG by ELISA. HIV infection was diagnosed by ELISA method and was confirmed by Western Blot.

We found that Herpes Zoster may develop as in HIV positive as well as HIV negative population. Study showed that severe cases of disease (Herpes Zoster), long duration and rate of complications are much higher in HIV/AIDS than in HIV negative group patients. Rate of hospitalization is also higher in HIV/AIDS patients with Herpes Zoster than in HIV negative patients with Herpes Zoster.

Frequency of recurrent Herpes Zoster is much higher in HIV/AIDS patients than in HIV negative patients. The postherpetic neuralgia is very frequent complication for both group (HIV positive and HIV negative) Herpes Zoster patients, but its duration longer in HIV/AIDS patients in comparison HIV negative group.

There were no significant difference in disease severity, duration and complications among male and female patients.

Key words: Herpes Zoster, HIV/AIDS.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕС ЗОСТЕР-а У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ И ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ЛИЦАХ

Шарвадзе Л.Г., Церцвадзе Т.Н., Гочиташвили Н.Т., Болкадзе Н.Е., Долмазашвили Е.Р.

Центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии, г. Тбилиси

Целью исследования явилось установление особенностей герпес зостера в иммунокомпрометированных и иммуноком-

петентных лицах. Изучены клиническое течение герпес зостера, продолжительность заболевания, осложнения, как в острой фазе, так и постгерпетическая невралгия у 74-х ВИЧ-положительных (I группа) и 74-х ВИЧ-отрицательных (II группа) больных. В обеих группах больных (n=148) изучена превалентность следующих осложнений: 1) при острой фазе герпес зостера: а) неврологические: моторная нейропатия, краниальный неврит, менингоэнцефалит, поперечный миелит; б) офтальмологические: кератит, ирит, ретинит, зрительные повреждения; в) кожные осложнения: бактериальная суперинфекция, рубцевание; г) со стороны внутренних органов: пневмония, гепатит; д) мультидерматомный герпес зостер. 2) после острой фазы инфекции: а) постгерпетическая невралгия и ее продолжительность - менее месяца, 1-6 месяцев, 6-12 месяцев, более года; б) рецидивирующий (рекуррентный) герпес зостер.

Диагностика герпес зостер-а основана на клинических исследованиях и определении вирус специфических антител (метод ELISA).

Нами обнаружено, что герпес зостер может развиваться как у ВИЧ-положительных, так и ВИЧ-отрицательных больных.

Течение герпес зостер-а у ВИЧ-положительных больных более тяжелое, продолжительное и с большим числом осложнений, чем у ВИЧ-отрицательных.

Частота госпитализации также более высока среди ВИЧ-положительных, чем среди ВИЧ-отрицательных больных. Показатели постгерпетической невралгии и ее продолжительности также более высокие у ВИЧ-положительных больных.

Рецензент: д.м.н., проф. М.М. Махвиладзе

Научная публикация

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ПЛАФЕРОН ЛБ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Безарашвили Б.Д.

Лечебно-диагностический центр "Дом здоровья"

Среди многообразных заболеваний дыхательной системы бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место как по тяжести течения, так и по распространенности и летальным показателям. Проведенные эпидемиологические исследования отчетливо выявили увеличение заболеваемости бронхиальной астмой в детском и подростковом периодах [4,7]. Согласно статистическим исследованиям последней декады, особую тревогу вы-

зывает факт неуклонного роста заболеваемости бронхиальной астмой в детском возрасте [5]. Наряду с этим, чрезвычайно тревожит реальная тенденция отягощения течения заболевания. Следует принять во внимание и тот факт, что у малолетних пациентов при обострении заболевания (персистирующие формы) все чаще наблюдается необходимость применения кортикостероидов (в основном в ингаляционной форме), без которых

практически не удается достичь фазы ремиссии [6]. Принимая во внимание характерные для стероидов системные побочные явления, становится очевидным, что БА детского возраста со связанными с ней затратами и учетом физических, психологических и жизненных социальных условий, на сегодняшний день представляет серьезную проблему для практической медицины. Именно поэтому, особенно актуально полноценное, детальное исследование и анализ тех этиологических или патогенетических факторов и механизмов, которые, с одной стороны, лежат в основе формирования БА детского возраста, а с другой - обуславливают тяжесть его клинического течения. Все это, в свою очередь, диктует необходимость постоянного поиска безопасных и высокоэффективных методов лечения.

Целью исследования явилось выявление характерных иммунологических особенностей при формировании бронхиальной гиперреактивности в детской популяции, оценка ее коррекции с помощью ингаляционного метода лечения препаратом плаферон ЛБ, применяемого в комплексе с традиционными антиастматическими лекарствами.

Материал и методы. С целью решения намеченных задач нами обследован контингент детей, больных атопической (АБА) и неатопической (НАБА) формами заболевания. С использованием комплексных общеклинических, аллергологических и специфических иммунологических методов было изучено 54 детей, больных БА (28 девочек и 26 мальчиков), в возрасте 6-13 лет. Контрольную группу составили 27 практически здоровых детей (т.н. доноры крови) в возрасте 7-14 лет (13 девочек и 14 мальчиков). Из наблюдаемых нами 28 пациентов (15 мальчиков и 13 девочек) составили наглядную для контролируемого клинического наблюдения т.н. исследуемую (лечение с применением препарата плаферон ЛБ) группу, а 26 – плацебо-группу (14 мальчиков и 12 девочек). Основными критериями включения в данное исследование детей, больных БА, явилось тяжелое течение заболевания, частые рецидивы, применение в сравнительно высоких дозах традиционных противоастматических лечебных средств с недостаточным клиническим эффектом; обязательным условием также считалось наличие в анамнезе и/или в период наблюдения факта применения ингаляционных стероидов (КС). У всех исследуемых лиц проводили курс лечения водным раствором плаферона ЛБ (4 мг/мл; стандартные дозы) и/или ингаляцией т.н. плацебо (физиологический раствор) в виде ежедневной однократной небулайзертерапии в течение 10-14 дней. При проведении небулайзертерапии использовались индивидуальные спейсеры ("Babyhaler", "GSK", Великобритания), действие которых заключалось в распылении испытываемого препарата и/или плацебо-средства при помощи электрон-

ного вакуумнасоса (скорость надува 4,5-5 л/мин). С целью определения содержания сывороточных иммуноглобулинов IgE класса в крови исследуемых лиц, применяли энзиммеченный иммуноферментный метод исследования (ELISA) посредством коммерчески предоставленных диагностических тест-систем ("Humana", Германия). Оценка результатов осуществлялась спектрофотометрическим анализом ("Multiscan", Финляндия; длина волны $\lambda=492$ нм). Сывороточные иммуноглобулины G, A и M классов определялись простой радиальной иммунодиффузией в геле по методу Mancini (1965). Статистическая обработка материалов в случае симметричных, парных распределений параметров заканчивалась применением двойного t Student-теста. При несимметричном распределении параметров осуществлялась их трансформация в логнормальном порядке распределения.

Результаты и их обсуждение. Как показали проведенные нами исследования, на фоне применения исследуемого препарата отмечались статистически достоверные изменения концентраций сывороточных иммуноглобулинов периферической крови у детей больных как АБА, так и НАБА (таблица). В частности, у детей с атопической формой заболевания в результате лечения плафероном ЛБ к концу наблюдения проявилось статистически достоверное ($p<0,05$) изменение иммуноглобулинов класса G (возрастание с $1609,4\pm 18,1$ мг% до $1869,9\pm 17,3$ мг%), что сопровождалось статистически достоверным увеличением концентрации иммуноглобулинов класса M (с $1261,3\pm 17,8$ мг% до $1511,6\pm 16,3$ мг%) и уменьшением концентрации IgE (с $478,5$ до $341,8$; $p<0,05$). Что касается содержания IgA, изменения его концентрации не фиксировались. Лечение плафероном ЛБ аналогичным способом воздействовало и на показатели концентрации сывороточных иммуноглобулинов периферической крови детей с НАБА. В этой исследуемой группе проявилось статистически достоверное ($p<0,05$) уменьшение содержания иммуноглобулинов класса G (с $2153,8\pm 18,7$ мг% до $1811,2\pm 17,4$ мг%), что также сопровождалось статистически достоверным увеличением содержания IgA (с $773,6\pm 16,4$ мг% до $987,6\pm 15,9$ мг%). Со стороны показателей концентрации иммуноглобулинов классов M и E каких-либо изменений (тем более, статистически достоверных) при лечении плафероном ЛБ у детей с НАБА не отмечалось. С целью верификации плаферон ЛБ-индуцированных изменений содержания сывороточных иммуноглобулинов аналогичные *in vitro* исследования были проведены нами и в группе детей, находящихся на плацебо-лечении. Из таблицы явствует, что при применении плацебо-лечения каких-либо статистически достоверных изменений концентраций сывороточных иммуноглобулинов периферической крови у детей больных как АБА, так и НАБА не отмечалось.

Таблица. Изменения концентраций сывороточных иммуноглобулинов в крови исследуемых детей, находящихся на лечении плафероном ЛБ ($M \pm m$)

Группы		Данные	IgG мг%	IgM мг%	IgA мг%	IgE МЕ/мл	
						Ср. г.	Лог. Ср. г.
До лечения	Исследуемая	АБА n=14	1609,4±18,1	1261,3±17,8	882,5±16,9	478,5	2,63±0,03
		НАБА n=14	2153,8±18,7	1486,2±16,5	773,6±16,4	106,7	1,73±0,03
	Плацебо	АБА n=13	1658,7±17,9	1249,8±17,6	841,9±16,5	419,8	2,56±0,02
		НАБА n=13	2196,0±18,2	1428,7±17,2	729,6±16,3	103,4	1,69±0,02
После лечения	Исследуемая	АБА n=14	1896,9±17,3 p<0,05	1511,6±16,3 p<0,05	906,9±16,0 p>0,05	341,8	2,38±0,02 p<0,05
		НАБА n=14	1811,2±17,4 p<0,05	1531,2±17,0 p>0,05	987,6±15,9 p<0,05	112,1	1,78±0,02 p>0,05
	Плацебо	АБА n=13	1706,5±17,8 p>0,05	1301,1±16,8 p>0,05	798,8±16,7 p>0,05	436,8	2,64±0,03 p>0,05
		НАБА n=13	2013,4±18,9 p>0,05	1406,5±16,6 p>0,05	776,8±16,3 p>0,05	108,9	1,75±0,03 p>0,05

примечание: достоверность различия p рассчитана на основании сравнения данных одноименных групп исследуемых больных, полученных до и после лечения

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют заключить, что длительное применение ингаляций плаферона в стандартных дозах ассоциируется с коррекцией нарушенных параметров функционирования т.н. гуморальной иммунной системы как при атопической, так и неатопической формах заболевания. Логично, что интерес вызывают механизмы фармакологического действия препарата, опосредующие указанный эффект при бронхиальной астме. Исходя из общепризнанного положения о воспалительном генезе формирования бронхиальной гиперреактивности, можно предположить, что полученные результаты в определенной степени опосредованы противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом препарата, тем более, что в предыдущих исследованиях [1] нами четко показано наличие выраженного клинического эффекта у детей, больных бронхиальной астмой, а также иммуносупрессирующее *in vitro* действие препарата у стероидзависимых больных бронхиальной астмой [2,3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Безарашвили Б., Гургенидзе Г. Изменение показателей функций внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой, находившихся на лечении препаратом плаферон ЛБ // Georgian Medical News. – 2005. – N 10(127). – С. 47.
2. Гургенидзе Г.Г., Чоговадзе М.А., Бахуташивили В.И. Противовоспалительное действие препарата плаферон ЛБ // Астма. – 2001. – том 2. – N1. – С. 80-84.
3. Чоговадзе М.А. Иммуносупрессивное действие препарата плаферон ЛБ у больных бронхиальной астмой // Georgian Med. News. – 2001. – N9. – С. 7-10.
4. Barbato A., Turato G., Baraldo S., Bazzan E., Calabrese F., Tura M., Zuin R., Beghe V. Airway Inflammation in Childhood Asthma // Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – vol. 168. – P. 798-803.
5. Chang A.B., Landau L.I., Van Asperen P.P., Glasgow N.J., Robertson C.F. Cough in children: definitions and clinical evaluation // Med. J Austr. – 2006. – N 184(8). – P. 398-403.
6. Devulapalli C.S., Haaland G., Petterson M., Carlsen K.H., Lodrup Carlsen K.C. Effect of inhaled steroids on lung function in young children: a cohort study // Eur Respir J. – 2004. – N23. – P. 869-875.

7. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma // New Engl. J. Med. - 2000. - vol. 343. - N15. - P. 1054-1063.

SUMMARY

SERUM IMMUNOGLOBULIN CONCENTRATIONS AND THEIR CHANGES DURING TREATMENT WITH PLAFERON LB IN ASTHMATIC CHILDREN

Bezashvili B.

Diagnostic-treatment center "House of Health"

54 children with well-documented asthma (27 atopic and 27 nonatopic patients) were examined for peripheral blood serum immunoglobulins content in order to determine specific immunologic triggers of formation bronchial hyperreactivity, as well for their changes using inhaled method of treatment with Plaferon LB. According to the results of study, it was revealed statistically significant increase in G and M immunoglobulin concentrations and moderate decrease of E immunoglobulin content in atopic children. In contrast, Plaferon treatment of nonatopic children was associated in slight decrease of serum IgG concentration with simultaneous increase in IgA concentrations. These immunological changes are delineating the immunomodulatory activity of test drug.

Key words: childhood asthma, serum immunoglobulins, plaferon LB.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ПЛАФЕРОН ЛБ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Безарашвили Б.Д.

Лечебно-диагностический центр "Дом здоровья"

С целью определения иммунологических признаков формирования бронхиальной гиперреактивности, нами обследованы 54 детей, больных бронхиальной астмой (из них 27 - атопической и 27 - неатопической формами заболевания), находящихся на лечении препаратом плаферон ЛБ. Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что длительное применение ингаляций плаферона в стандартных дозах ассоциируется с коррекцией нарушенных параметров функционирования т.н. гуморальной иммунной системы как при атопической, так и неатопической формах заболевания. Логично, что интерес вызывают механизмы фармакологического действия препарата, опосредующие указанный эффект при бронхиальной астме. Исходя из общепризнанного положения о воспалительном генезе формирования бронхиальной гиперреактивности, можно предположить, что полученные результаты в определенной степени опосредованы противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом препарата, тем более, что в предыдущих исследованиях нами четко показано наличие выраженного клинического эффекта у детей, больных бронхиальной астмой, а также иммуносупрессирующее *in vitro* действие препарата у стероидзависимых больных бронхиальной астмой.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.Г. Гургенидзе

Научная публикация

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Саакадзе В.П., Метревели М.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент окружающей среды и профессиональной медицины*

В последние годы возрос интерес к вопросу о роли наследственных факторов в развитии аллергических заболеваний среди детей. Исследователи стали уделять особое внимание изучению так называемых "биологических дефектов". Под биологическими дефектами имеются в виду поражения различных органов или систем организма на определенном уровне - субклеточном, клеточном, органном, организменном. Эти поражения в течение ряда лет клинически не обнаруживаются, вследствие чего для их выявления необходимо осуще-

ствление определенных нагрузочных тестов, а при их наличии на клеточных или субклеточных уровнях - специальных лабораторных исследований [9]. Эти биологические дефекты могут иметь различный генез: 1) врожденный: а) генетически детерминированный, б) сформировавшийся в период беременности и родов; 2) приобретенный: а) в раннем постнатальном периоде, б) в различные периоды развития детского и взрослого организма. Среди наследственных факторов, способствующих формированию аллергической пато-

логии, в частности, бронхиальной астмы, в течение последнего десятилетия особое внимание стали уделять генетически обусловленному дефициту антиоксидантной системы, который сопровождается нарушением регуляции активности воспалительного процесса и накоплением свободных радикалов, в частности пероксида водорода, представляющего собой сравнительно устойчивую активную форму кислорода. В свою очередь, пероксид водорода характеризуется способностью модифицирования эндогенных макромолекул, создавая тем самым условия для развития в организме аутоиммунных процессов [4].

Исследователи полагают, что в период беременности в организме матери под воздействием факторов внешней среды в респираторной системе плода могут развиваться изменения, сопровождающиеся нарушениями иммунного ответа, вследствие чего формируются биологические дефекты, представляющие собой риск развития в потомстве аллергической патологии в виде бронхиальной астмы. Среди этих внешнесредовых причин авторы отмечают и роль вредных профессиональных факторов. Особое внимание уделяется при этом раннему детскому возрасту, когда существует критический период, для которого характерен наиболее высокий риск подверженности сенсibiliзирующему действию ингаляционных аллергенов, особенно в случаях сочетания подобного влияния с воздействием внешнесредовых факторов, в том числе производственных поллютантов.

В подобных условиях дети проявляют наиболее высокую чувствительность к развитию аллергических реакций и, в частности, формированию бронхиальной астмы в связи с физиологической незрелостью иммунной системы. Детский организм быстро реагирует на воздействие внешнего раздражителя развитием атопического фенотипа [11,12]. Когда среди здоровых детей, в результате длительного контакта с аллергеном, формируется толерантность, то у детей, генетически предрасположенных к развитию атопии, развивается сенсibiliзация [5].

Как правило, все загрязнители окружающей среды имеют антропогенное происхождение и представляют собой результат индустриальной деятельности человека. При этом спектр генерируемых во внешнюю среду поллютантов весьма широк и разнообразен [1-3,6-8,10].

Учитывая вековую историю постулата о решающей роли наследственности в развитии сенсibiliзации организма, сформулированного еще в 1916 году Cooke и Van den Veer, а также успехи, достигнутые в этом направлении экспериментаторами и клиницистами в последние десятилетия, мы задались целью изучить современное состояние вопроса в Грузии о взаимосвязи между аллергическими заболеваниями у детей и наследственной отягощенностью в восходящей линии родства - их родителей.

Целью исследования явилось изучить роль наследственного фактора в развитии аллергических заболеваний среди детей.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных, касающихся 596-и детей, обследованных и проводивших лечение по поводу различных заболеваний в Детском реабилитационном центре Грузии (АО "РЕА") и аллергологической клинике Тбилисского государственного медицинского университета в 1995-2005 гг., в том числе по поводу аллергических заболеваний - 345 больных (основная группа) и 251 больной в связи с другими соматическими заболеваниями неаллергического генеза (контрольная группа).

С помощью предварительно составленной анкеты-опросника подробно изучались общий и семейный аллергологический анамнез. Учитывалось общее число детей в семье, уделяя особое внимание наличию аллергических заболеваний у братьев и сестер пациентов. А также дате их развития (врожденные, приобретенные), спектру аллергических заболеваний, развитию аллергических синдромов или конкретной нозологической формы в восходящей линии родства (у матери, отца). Учитывались и другие факторы риска, способствующие развитию биологических дефектов (курение табака матерью в период беременности или грудного вскармливания, лечение медикаментами, обладающими выраженными сенсibiliзирующими свойствами, частый контакт с бытовыми аллергенами и др.). В случаях, когда подобные вопросы не удавалось исчерпывающе уточнить по данным историй болезни, нами использовались любые формы контакта с родителями пациентов (телефонная связь, переписка, непосредственное посещение семьи больных детей).

Результаты и их обсуждение. Среди изученного нами контингента 245 пациентов основной группы (345 детей) обследовались и им проводилось лечение в Детском реабилитационном центре Грузии, остальные 100 являлись пациентами аллергологической клиники при кафедре аллергологии и клинической иммунологии Тбилисского государственного медицинского университета. Дети контрольной группы (251 больной) были представлены пациентами Детского реабилитационного центра Грузии. Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, в обеих группах пациентов преобладали больные мужского пола, преимущественно в возрасте до 11 лет. Среди больных контрольной группы ни в одном случае основное соматическое заболевание не сопровождалось какими-либо аллергическими реакциями (ни в анамнезе, ни в период стационарного лечения); среди лиц контрольной группы доминировали женщины с острой пневмонией

- 41,4% (109 больных из 251 пациента данной группы); остальные нозологические формы в убывающей последовательности распределились следующим образом: хронический обострившийся постинфекционный бронхит (76 больных - 30,2%), острая респираторно-вирусная инфекция (60 больных - 23,9%), хронический ринит в стадии обострения (4 больных - 1,5%), хронический обострившийся тонзиллит - 3 пациента (1,1%), хронический холецистит в стадии обострения - 3 больных

(1,1%) и тиреотоксикоз - у одного больного (0,3%). Среди общего числа пациентов, обследованных и леченных на базе изученных нами клиник в период 1995-2005 гг., мы специально подобрали для контроля детей без каких-либо манифестированных симптомов аллергии как в анамнезе, так и в период стационарного лечения, что позволило нам объединить этих больных в контрольную группу для проведения сравнительного анализа, исходя из основной цели нашего исследования.

Таблица 1. Распределение исследуемого контингента детей с учетом характера патологии, пола и возраста больных (в % к общему числу пациентов (n=596))

Группы больных	Характер патологии	Общее количество		Пол				Возраст (лет)											
				Девочки		Мальчики		до одного года		1-3		4-6		7-11		Всего от 0 до 11		12-17	
		абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%
Основная	Аллергические заболевания	345	57,7	153	25,7	192	32,2	19	3,2	31	5,2	73	12,2	155	26,0	278	46,6	67	11,2
Контрольная	Соматические (неаллергические) заболевания	251	42,3	121	20,3	130	21,8	17	2,9	17	2,9	95	15,9	91	15,3	220	36,9	31	5,2
p		<0,05		>0,05		>0,05		>0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05	

p - разность показателей пациентов основной и контрольной групп

Таблица 2. Частота аллергических заболеваний среди родителей пациентов основной группы с учетом отдельных нозологических форм (в % к общему числу больных детей данной группы; n=345)

Отягощенность родителей аллергическими заболеваниями	Форма аллергического заболевания детей														Всего	
	Бронхиальная астма		Аллергический бронхит		Аллергический ринит		Поллинозы		Пищевая аллергия		Аллергический дерматит		Медикаментозная аллергия			
	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%
Родители пациентов отягощены аллергическими заболеваниями (I подгруппа)	139	40,3	23	6,7	14	4,1	11	3,2	28	8,1	21	6,1	5	1,4	241	69,9
Родители пациентов аллергическими заболеваниями не отягощены (II подгруппа)	65	18,8	10	2,9	4	1,2	5	1,4	11	3,2	9	2,6	-	-	104	30,1
p	<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		-			

p - статистическая разность между родителями пациентов I и II подгрупп

Таблица 3. Частота аллергических заболеваний у родителей пациентов контрольной группы с учетом отдельных нозологических форм неаллергической патологии (в % к общему числу больных детей данной группы; n=251)

Отягощенность родителей аллергическими заболеваниями	Форма неаллергического заболевания детей														Всего	
	Острая пневмония		Хронический постинфекционный бронхит (обостр.)		Острая респираторно-вирусная инфекция		Хронический обостр. ринит		Хронический тонзиллит (обостр.)		Хронический холецистит (обостр.)		Тиреотоксикоз			
	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%
Родители пациентов отягощены аллергическими заболеваниями (I подгруппа)	35	13,9	30	11,9	20	8,0	2	0,8	1	0,4	1	0,4	-	-	89	35,4
Родители пациентов аллергическими заболеваниями не отягощены (II подгруппа)	69	27,5	46	18,3	40	16,0	2	0,8	2	0,8	2	0,8	1	0,4	162	64,6
p	<0,05		<0,05		0		<0,05		<0,05		<0,05		-		<0,05	

p - статистическая достоверность различий между отдельными нозологическими формами в I и II подгруппах

В результате проведенного нами скрупулезного изучения аллергологического анамнеза среди пациентов основной и контрольной групп, удалось выявить определенные закономерности. В частности, выявилось, что среди лиц основной группы преобладали дети, болеющие бронхиальной астмой (204 из 345 - 59,1%), второе место заняла пищевая аллергия (39 больных - 11,3%), далее следовали - аллергический бронхит (у 33 - 9,6%), аллергический дерматит (у 30 - 8,7%), аллергический ринит (у 18 - 5,2%), поллинозы (у 16 - 4,7%), с наименьшей частотой обнаружилась медикаментозная аллергия - у 5 пациентов (1,4%).

Таким образом, подтвердились данные литературы, свидетельствующие о доминирующем удельном весе бронхиальной астмы среди детей в спектре аллергических заболеваний в целом [8].

Исходя из основной цели исследования, мы подвергли сопоставительному анализу результаты изучения отягощенной аллергической наследственности у родителей пациентов основной и контрольной групп (таблицы 2, 3).

Таблица 2 иллюстрирует, что аллергические заболевания в 2,3 раза чаще манифестировали среди детей, родители которых страдали в прошлом или в настоящем различными формами аллергической патологии (разница статистически достоверна), что в равной мере оказалось справедливым во всех случаях, независимо от формы

аллергического заболевания у детей. Вместе с тем, среди лиц I подгруппы процентный показатель отягощенности аллергией среди родителей превысил аналогичный показатель, варьируя при различных формах аллергической патологии в пределах от 2,2 до 3,4 раз (максимально - в 3,4 раза чаще при аллергическом рините).

Поскольку в процессе исследований обнаружилось, что в отдельных случаях и родители пациентов контрольной группы страдали на определенном этапе жизни аллергическими заболеваниями, аналогичный сопоставительный анализ между подгруппами с отягощенной и неотягощенной наследственностью в восходящей линии родства мы провели и среди пациентов, лечившихся по поводу неаллергических заболеваний. Как видно из таблицы 3, частота неаллергических заболеваний отчетливо преобладала во II подгруппе (от 1,5 года до 2,0 раз) пациентов, родители которых аллергическими заболеваниями не страдали; это преобладание оказалось минимальным при хроническом обостренном бронхите (в 1,5 раза), что в остальных случаях обнаруживалось заметно чаще.

Анализ полученных данных убедил нас, что отягощенная аллергическая наследственность в восходящей ветви родства I степени (среди родителей изученных пациентов) представляет собой достоверный фактор риска развития аллергозов среди детей, у которых формируется предрасположенность к развитию различных аллергических состояний.

Таблица 4. Оценка достоверности отягощенной аллергической наследственности родителей, как фактора риска развития аллергии в потомстве (PR)

Наследственная отягощенность аллергией			
Фактор риска	Группы (абс. кол.)		PR
	основная	контрольная	
Наследственность отягощена	223	85	2,49 (1,8-2,73)
Наследственность не отягощена	73	133	

В таблице 4 приведены данные, иллюстрирующие высокую степень корреляции изученного фактора риска в формировании аллергической диспозиции среди детей, родившихся от родителей, страдающих различными формами аллергической патологии.

Результаты статистического анализа, отраженного в таблице 4, наглядно подтверждают, что отягощенная аллергическая наследственность, обусловленная различными “биологическими дефектами”, представляет собой весьма существенный фактор риска, определяющий формирование в потомстве аллергических состояний и заболеваний.

Среди факторов риска, определяющих формирование аллергической диспозиции у детей, одним из наиболее решающих является аллергическая отягощенность их родителей, обусловленная наличием т.н. биологических дефектов, развивающихся под воздействием различных факторов окружающей среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Асеев М.В., Баранова Е.В. “Тены предрасположенности” и генетический паспорт // Природа. – 1999. - N3 (Nature Web. ru).
2. Богораз А.Е. 30 лет с IgE. Международный симпозиум по теоретическим и клиническим аспектам атопической аллер-

- гии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. - N2. - С. 62-64;
3. Василевский И.В., Федорович С.В., Ростовцев В.Н. Первичный прогноз бронхиальной астмы у детей // Аллергология и иммунология. – 2004. - том 5. - N1. - С. 85-85.
4. Величковский Б.Т. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Пульмонология. – 1995. - N1. - С. 6-17.
5. Гервазиева В.Б., Петрова Т.И. Экология и аллергические заболевания у детей // Аллергология и иммунология. – 2000. - том 1. - N1. - С. 101-108.
6. Касохов А.Б. Нарушение иммунологической реактивности в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – N5. – С. 37-41.
7. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В. ОРВИ и бронхиальная астма // Лечащий врач. – 2005. - N-9.
8. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. - М.: Медицина. – 1991. - 416 с.
9. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Линцов Л.Е. и соавт. Биологические дефекты - основа развития бронхиальной астмы // Аллергология. – 1998. - N2. - С. 13-16.
10. Asher I., Vaena-Cagnani C., Canonica G.W., Чучалин А. и соавт. Всемирная организация по аллергии: Руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы // Аллергология и иммунология. – 2005. - том 6. - №1. - С. 81-91.
11. Bjorksten B. Genetic and environmental interaction in children // Progress in Allergy and Clinical Immunology (Stokholm). – 1994. - N3. – P. 97-103.
12. Comparison of sulfur dioxide and metabisulphite airway reactivity in subjects with asthma // Thorax. – 1994. – N 49(3). – P. 250-256.

SUMMARY

CURRENT STATUS OF HEREDITY ROLE IN DEVELOPMENT OF ALLERGIES AMONG THE CHILDREN

Saakadze V., Metreveli M.

Tbilisi State Medical University, Department of Medicine, environment and professional medicine

The study of the role of compromised allergic heredity among the patients' parents in frequency of allergic illnesses among the children was conducted.

Through the accurate analysis were selected two groups of patients. The first group - different allergic diseases (345 sick children from 0 to 17 years old); the second (control) group - different somatic diseases of non-allergic genesis (251 patients of the same age without any records in the anamnesis on development of allergy and signs of accompanied allergic pathologies during the examination period and clinical medication for somatic illnesses of non-allergic genesis. The study of allergic and family anamnesis of patients in both groups – right immediately during the clinical research and therapy, and the retrospective specifi-

cation of required data via different source of communication certain regularity was revealed that allowed to conclude that among the risk factors that define formation of allergic disposition among the children, the hereditary compromised patients' parents take an important role in development of so called biological defects among their children in pre-natal period of life. These so-called biological defects provide formation and development of allergic status and different allergic diseases among the posterity (risk factor coefficient PR is 2,49 and waves from 1,8 up to 2,73).

Key words: bronchial asthma, allergic inheritance, disposition to allergies, risk factors providing allergy, patients-children.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Саакадзе В.П., Метрели М.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент медицины окружающей среды и профессиональной медицины

С учетом новейших представлений на роль различных факторов риска в формировании в организме так называемых “биологических дефектов”, развивающихся под воздействием различных факторов внешней и внутренней среды и принимающих активное участие в развитии аллергической диспозиции и аллергических заболеваний, путем ретроспективного анализа пациентов детского возраста - от 0 до 17 лет - на обширном клиническом материале двух клиник Грузии - Детского реабилитационного центра и аллергологической клиники Департамента аллергологии и клинической иммунологии Тбилисского государственного медицинского университета изучена роль отягощенной аллергической наследственности среди родителей пациентов в частоте развития аллергических заболеваний среди детей.

Путем тщательного анализа отобраны две группы пациентов: 1) с различными аллергическими заболеваниями

(345 больных детей в возрасте от 0 до 17 лет) - основная группа; 2) с различными соматическими заболеваниями неаллергического генеза - 251 пациент того же возраста без указаний в анамнезе каких-либо проявлений аллергии в прошлом и не имеющих никаких признаков сопутствующей аллергической патологии в период обследования и лечения в клинике по поводу соматического заболевания неаллергического генеза (контрольная группа). Путем тщательного изучения аллергологического и семейного анамнеза пациентов основной и контрольной групп - непосредственно в период клинического обследования и лечения, а также посредством ретроспективного уточнения необходимых данных различными средствами коммуникации (телефонная связь, переписка с получением письменной информации, посещения на дому и др.) выявлены определенные закономерности, позволяющие на основании сопоставительного анализа, заключить, что среди факторов риска, определяющих формирование аллергической диспозиции в контингенте детей, страдающих различными аллергическими заболеваниями, наследственная отягощенность родителей пациентов играет решающую роль в развитии у их детей на определенном этапе их жизни (в период внутриутробного развития, после рождения) т.н. биологических дефектов, определяющих формирование в потомстве состояний, обуславливающих развитие различных аллергических заболеваний (коэффициент регрессии PR составляет 2,49 и колеблется в диапазоне от 1,8 до 2,73).

Рецензент: д.м.н., проф. Р.Г. Кверенчиладзе

Научная публикация

ПОСЛЕДСТВИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Бурдзенидзе Е.Т., Жвания М.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии

Врожденные инфекции являются одной из наиболее значимых проблем здравоохранения. В последние годы отмечается явное увеличение частоты внутриутробных инфекций, связанных с трансплацентарной передачей хламидий, вирусов цитомегалии, герпеса, гриппа, а также гепатита В и С. По литературным данным [2,4,5,8,9], с различными врожденными инфекциями связаны самопроизвольные аборт, мертворождаемость, недоношенность, внутриутробная гипотрофия, врожденные пороки и аномалии развития сердца, почек, глаз и слухового органа, а также внутриутробные поражения центральной нервной системы (ЦНС) и печени. Проблема врожденной инфекции до сегодняшнего времени еще

не решена, о чем свидетельствуют высокие показатели детской заболеваемости и смертности. На сегодняшний день в Грузии отмечается явный рост врожденной инфекции, что, с одной стороны, связано с появлением новых, более информативных методов диагностики и ростом прижизненной выявляемости врожденной инфекции, а с другой – с достоверным увеличением частоты инфицированности женщин возбудителями, способными стать причиной врожденной инфекции.

Врожденные инфекции являются причиной не только врожденных пороков развития и перинатальной смертности, но и другой патологии, которая может быть вы-

явлена на протяжении первых лет жизни ребенка. Частота внутриутробных вирусных инфекций, выявляемых у детей при рождении, колеблется от 23% до 92%.

Мать, перенесшая во время беременности острое инфекционное заболевание, может являться источником инфекции для плода. В тоже время происходящая в период беременности в организме женщины иммунная перестройка создает условия для активации латентной инфекции, что также увеличивает вероятность внутриутробного заражения плода.

Врожденные инфекции у детей вызывают различные пороки развития, среди которых ведущее место занимают пороки ЦНС. При этом с вирусными инфекциями связан широкий спектр нозологических форм неврологической патологии: врожденные пороки развития, гидроцефалия и микроцефалия, острые и хронические воспалительные заболевания, минимальные структурные изменения, отсроченная неврологическая патология и т.д. У части детей с врожденными инфекциями при рождении отсутствуют клинические симптомы поражения ЦНС. Однако, персистенция вируса в клетках головного мозга может сыграть роль в различных неврологических нарушениях, выявляемых позже.

При врожденной инфекции чаще всего встречается открытый артериальный проток, далее по частоте наблюдаются стеноз правой и левой легочной артерий, реже - дефект межжелудочковой перегородки. В зависимости от времени заражения и инкубационного периода при врожденной инфекции гепатит выявляется как при рождении, так и в различные сроки после рождения. Следует отметить, что врожденная пневмония описывалась авторами при диссеминированных формах таких инфекций, как цитомегалия, герпес и краснуха.

По литературным данным [1,3,6,8-10], у 10-15% детей, страдающих врожденной цитомегаловирусной инфекцией, развивается прогрессирующая сенсорно-невральная потеря слуха, механизмы развития которой неизвестны. Полагают, что персистенция и репликация вируса в организме приводит к поражению клеток внутреннего уха и спирального ганглия. Внутриутробные инфекции участвуют также в поражении органа зрения (врожденная катаракта, врожденная глаукома). Врожденная патология органа зрения при внутриутробном воздействии известна давно.

Согласно литературным данным [4,5,7], летальный исход при врожденной инфекции достигает 20-30%. Поэтому врожденная инфекция является актуальной проблемой общей медицины, в частности неврологии, перинатологии и педиатрии.

Целью данного исследования явилось изучение последствий врожденных инфекций (цитомегаловирусной, герпесвирусной и хламидийной) у детей различного возраста.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 81 ребенок с врожденной инфекцией, из них 29 - с цитомегаловирусной инфекцией, 17 - с герпесвирусной, 15 - хламидийной инфекцией и 22 - микстинфекцией (цитомегалия+герпес, цитомегалия+хламидия и хламидия+герпес).

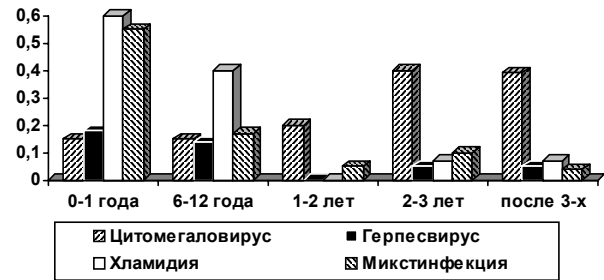


Диаграмма 1. Возраст исследованных детей

Верификация врожденной инфекции проводилась иммуноферментным методом (серологическая реакция), обнаружением специфического Ig M и повышением уровня Ig G в динамике. Для диагностики также использовали реакцию цепной полимеризации (PSR).

Исследования ЦНС проводились с помощью нейросонографии, электроэнцефалографии и спиральным компьютерно-томографическим методом. Исследования сердца проводились с применением электрокардиографии, эхокардиографии и доплерографии. Аудиологическим методом (тональная и звуковая аудиометрия) оценивалось состояние слуха.

Результаты и их обсуждение. В большинстве случаев у матерей больных в анамнезе отмечались повторные самопроизвольные аборты, мертворождаемость, острые и хронические заболевания половых органов, нефропатия, ранний токсикоз, грязные внутриутробные воды, слабость родовой деятельности и длительный безводный период.

Как известно, врожденная инфекция поражает различные органы и системы, чаще страдает ЦНС. У всех наблюдаемых нами детей при проведении неврологического обследования выявлялась неврологическая симптоматика.

На диаграммах 2 и 3 представлен неврологический статус исследуемых детей. Выявлены: постгипоксическая энцефалопатия, синдром сверхвозбудимости, гидроцефалия, задержка психомоторного развития, судорожный синдром, синдром угнетения ЦНС и менингоэнцефалит, который основном, развивался в сочетании с бактериальной инфекцией.

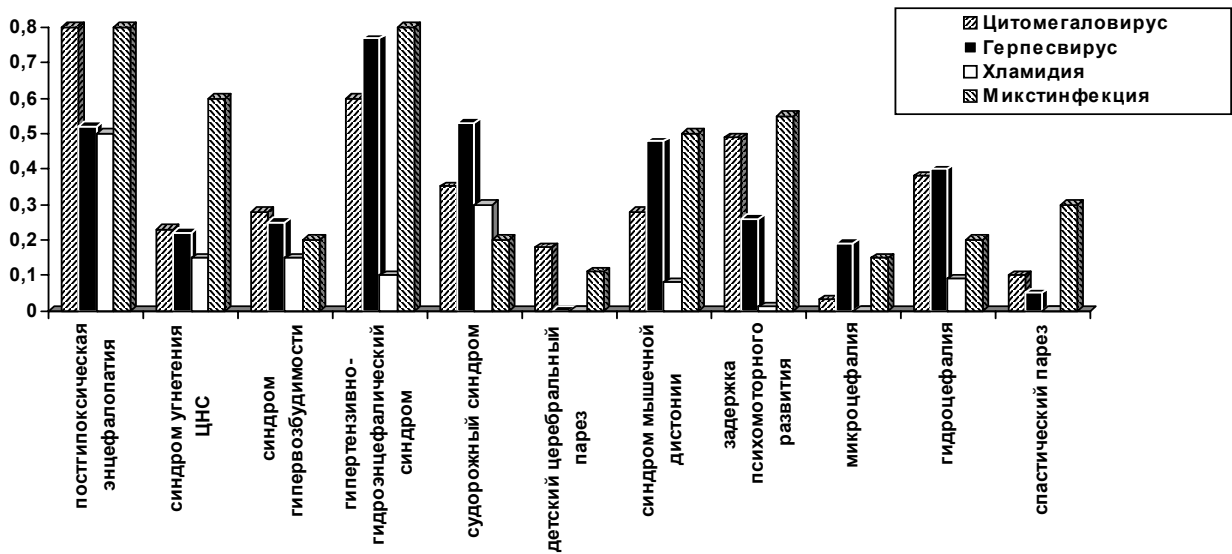


Диаграмма 2. Неврологический статус

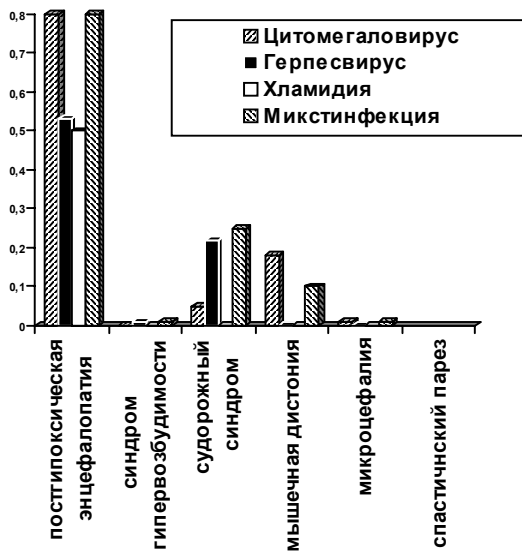


Диаграмма 3. Неврологический статус

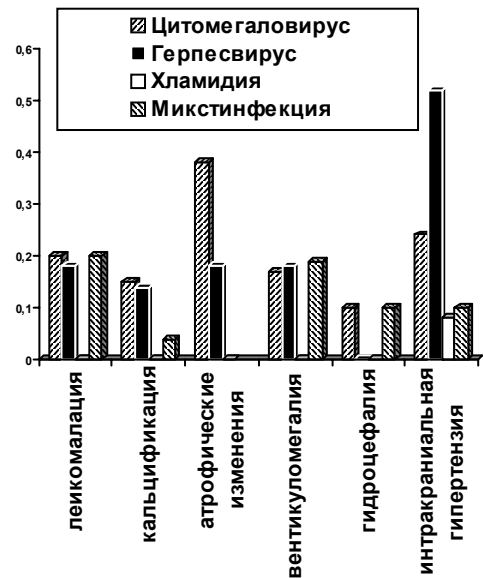


Диаграмма 4. Томографические изменения головного мозга

Из всех исследованных нами 81-го ребенка магнитно-резонансное исследование головного мозга проводилось у 35-и, полученные данные представлены на диаграмме 4.

По частоте встречаемости после поражения ЦНС наблюдаются патологии сердечно-сосудистой системы: функциональная кардиопатия, кардит, врожденные пороки сердца, в том числе комбинированные пороки. Кардит наблюдался только в группе больных, у которых к врожденной инфекции присоединялась бактериальная инфекция. На диаграмме 5 показано распределе-

ние частоты пороков сердца при врожденных инфекциях. Частота врожденных пороков сердца наиболее высока в группе микстинфекций, а также в группе детей с врожденным хламидиозом. Характерными клиническими симптомами были цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, особенно после кормления и крика, тахикардия, приглушенность тонов сердца и систолический шум разной интенсивности.

Гепатит диагностирован у 13-и детей. У 6-и из них клинические симптомы гепатита наблюдались с первого дня жизни, у 7-и заболевание было диагностировано позже.

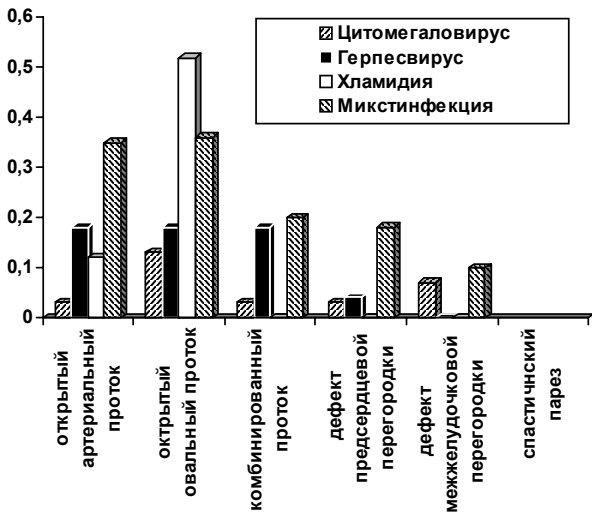


Диаграмма 5. Врожденные пороки сердца

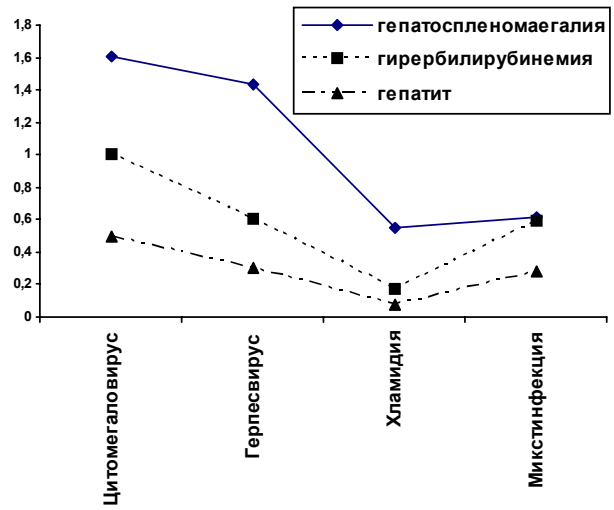


Диаграмма 6. Поражение гепатобилиарной системы

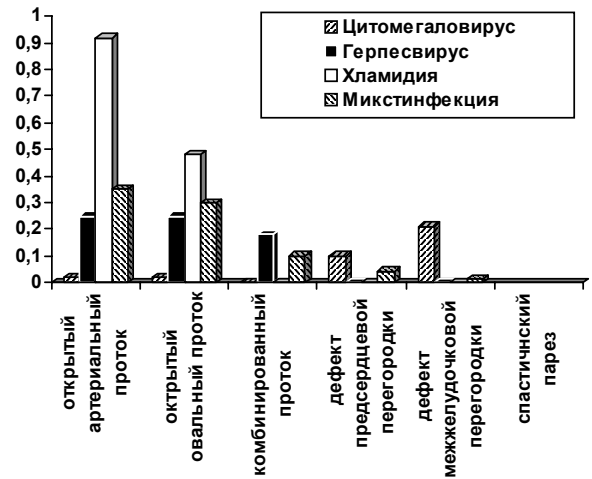


Диаграмма 7. Врожденные пороки глаз

Согласно литературным данным, на первом году жизни у детей с врожденной инфекцией чаще других выявляется врожденная офтальмопатология (ретинопатия недоношенных, врожденная катаракта, частичная или полная атрофия зрительного нерва, врожденный дакриоцистит, как правило, осложняющийся гнойным конъюнктивитом).

Офтальмопатология на нашем материале диагностирована у 14-и детей, у двух из них выявлена активная фаза ретинопатии, у 7-и детей - врожденный дакриоцистит. Среди 14-и детей с офтальмопатологией 8 были недоношенными, с массой тела при рождении в пределах от 1800 до 2500 г.

Кроме вышеуказанных поражений выявлены следующие патологии (диаграмма 8 и 9).

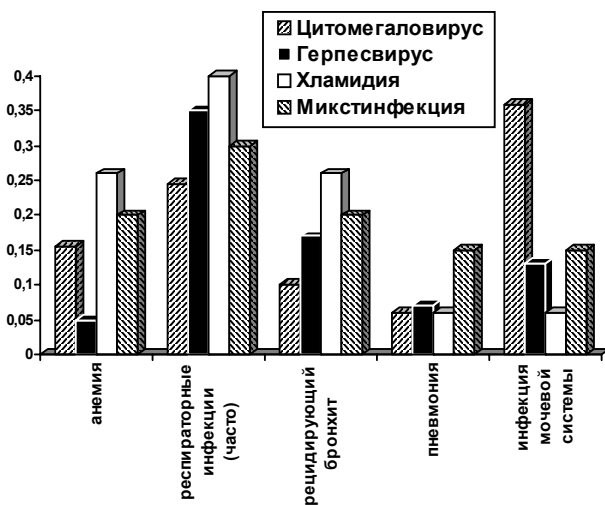


Диаграмма 8. Выявленные патологии

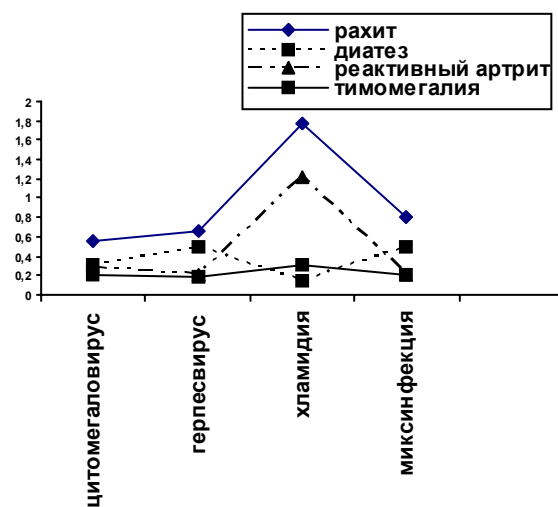


Диаграмма 9. Выявленные патологии

Из всех больных сенсорно-невральная потеря слуха (СНПС) диагностирована у 3-х детей, а прогрессирующее снижение слуха зарегистрировано у 4-х детей. У всех этих детей была диагностирована врожденная цитомегаловирусная инфекция

Из 81-го, страдающих врожденной (цитомегаловирусной, герпесвирусной и хламидиозной) инфекцией, 12 детей умерли. У 57-и из них была установлена генерализованная форма инфекции в сочетании с бактериальной инфекцией и развитием сепсиса. У них отмечались геморрагический синдром, желтуха, гепатоспленомегалия, гипербилирубинемия, анемия, тромбоцитопения, бульбарные и судорожные синдромы, трудно поддающаяся лечению интракраниальная гипертензия с гипервозбудимостью, метаболические нарушения.

Таким образом, следует заключить, что при врожденных (цитомегаловирусной, герпесвирусной и хламидиозной) инфекциях отмечаются тяжелое, порой необратимое повреждение ЦНС, сердца, печени, зрения, и слуха. Для улучшения прогноза болезни особенно важна правильная диагностика и максимально раннее проведение адекватной патогенной и симптоматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова А.И., Кожевникова Г.М., Котлукова Н.П., Чернявская И.А. Значение внутриутробных вирусных инфекций в патологии сердечно сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста // Практикующий врач. – 2003. - N5. – С. 5-9.
2. Толкач С.Н., Писарева С.П., Курищик К.В. Влияние цитомегаловирусной и герпетической инфекций на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного. - Институт педиатрии, акушерства и гинекологии. АМН Украины. – 2003.
3. Охотников И.М., Алеикин В.А., Лозовская Л.С. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста. - Кафедра детских болезней лечебного факультета РПМУ. – М.: 2004.
4. Охотников И.М., Алеикин В.А., Лозовская Л.С. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста // Медицинский научный и учебно-методический журнал. - 2001. - N5. – С. 8-14.
5. Кузьмин В.Н. Современные аспекты диагностики и лечения хламидийной инфекции в акушерско-гинекологической практике // Consilium medicum (Венерология). – 2003. – N3. – С. 15-19.
6. Боико Т.В., Брегель Л.В., Голенецкая Е.С. Внутриутробные инфекции как одна из основных причин младенческой смертности. // Материалы III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицине. - 2000. - С 34-35.
7. Харченко Г.А., Марусов М.А., Ратьева Ш.А. Клинические аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей. // Материалы III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицине. - 2000. – С. 25-28.
8. Suresh B. Borrana et al congenital Cytomegalovirus Infection: Association Between Virus Burden In Infancy And Hearing Loss // The journal of Pediatrics. – 2005. - N146. - P. 17-22.

9. Huang H., Weng X., Shen R. Detection of intrauterine transmission of human cytomegalovirus by nested polymerase chain reaction // Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2001. - N8. - P. 54-56.

10. Nishimura N., Kimura H., Yabuta Y., Tanaka N., Ito Y., Ishikawa K. Prevalence of maternal cytomegalovirus (CMV) antibody and detection of CMV DNA in amniotic fluid // Microbiol Immunol. - 2002. - N43. - P. 48-52.

SUMMARY

AFTEREFFECTS OF CONGENITAL INFECTIONS IN INFANTS

Burdzenidze E., Zhvania M.

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatrics Specialisation, Pediatric Clinics

Congenital infections are among the most pressing health care problems. Congenital infections are not reason of congenital malformation and perinatal mortality only, but also pathologies that can be revealed during first year of life. Frequency for congenital viral infection displayed from birth varies between 23% and 92%.

The aim of the study was the investigation of inherent infection consequences (citomegaloviral infection, herpes infection and chlamidia) in children in different age groups.

Under our observation were 81 children with congenital infections. Among them 29 were with citomegaloviral infection, 17 with herpes infection; 15 chlamidia infection and 22 infections mix (citomegalovirus + herpes, citomegalovirus + chlamidia and chlamidia + herpes).

In all observed children neurological symptomatic such as neuro-reflexory hyperexcitability syndrom, hypertension-hydrocephalic syndrom, muscular dystonia syndrom, hydrocephaly, retardation of psychomotor development etc. were present. After birth the worst prevalent are pathologies of cardiovascular system: functional cardiopathy, carditis, congenital heart disease (among them multivalvular disease), affection of hepatobilliar system, organs of vision and hearing etc are present also.

Key words: cytomegalovirus, herpesvirus, Chlamidia, inherent infection, congenital infection.

РЕЗЮМЕ

ПОСЛЕДСТВИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Бурдзенидзе Е.Т., Жвания М.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии

Врожденные инфекции являются одной из наиболее значимых проблем здравоохранения. Эти инфекции являются причиной не только врожденных пороков развития и перинатальной смертности, но и другой патологии, которая может быть выявлена на протяжении первых лет жизни ребенка.

Целью нашего исследования явилось изучение последствий врожденных инфекций (цитомегаловирусной, герпесвирусной и хламидийной) у детей различного возраста.

Под нашим наблюдением находились 81 ребенок с врожденной инфекцией, из них 29 - с цитомегаловирусной инфекцией, 17 - с герпесвирусной, 15 - хламидийной инфекцией и 22 - микстинфекцией (цитомегалия+герпес, цитомегалия+хламидия и хламидия+герпес).

Как известно, врожденная инфекция поражает различные органы и системы, чаще страдает центральная нервная система (ЦНС). У всех наблюдаемых нами детей при проведении неврологического обследования выявлены: постгипоксическая энцефалопатия, синдром сверхвозбудимости, гидроцефалия, задержка психомоторного развития, судорожный синдром, синдром угнетения ЦНС, менингоэнцефалит и т.д. После поражения ЦНС чаще встречаются патологии сер-

дечно-сосудистой системы: функциональная кардиопатия, кардит, врожденные пороки сердца, в том числе комбинированные пороки. Проявились также поражение гепато-билиарной системы, врожденные офтальмопатии: ретинопатия недоношенных, врожденная катаракта, частичная или полная атрофия зрительного нерва, врожденный дакриоцистит, как правило, осложняющийся гнойным конъюнктивитом и другие патологии.

Таким образом, следует заключить, что при врожденных (цитомегаловирусной, герпесвирусной и хламидийной) инфекциях отмечаются тяжелые, порой необратимые повреждения ЦНС, сердца, печени, зрения и слуха. Для улучшения прогноза болезни особенно важна правильная диагностика и максимально раннее проведение адекватной патогенной и симптоматической терапии.

Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава

Научная публикация

EFFECT OF BLUEBERIN™ ON FASTING GLUCOSE, C-REACTIVE PROTEIN AND PLASMA AMINOTRANSFERASES, IN FEMALE VOLUNTEERS WITH DIABETES TYPE 2: DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL STUDY

Abidov M¹., Ramazanov A²., Miguel Jimenez del Rio³, Chkhikvishvili I.⁴

¹ Institute of Immunopathology, Center of Modern Medicine, Russian Academy of Natural Sciences, Moscow, Russia; ² State University of New York, Orange County Community College, Middletown, NY, USA; ³ Polifenoles Naturales SL, Poligono Industrial Las Majoreras Ingenio, Las Palmas, Canary Islands, Spain; ⁴ Institute of Medical Biotechnology

According to the Center for Disease Control [40] over 20 million people in the United States and 177 million worldwide [41] have diabetes, with an additional 1,5 million new diagnoses every year. Type 2 diabetes, (non-insulin dependent diabetes) accounts for 90-95% of the diabetes diagnoses. In addition, over 40 million people have the prediabetic condition of high blood sugar. In Georgian Republic from 4.5 million total population more than 200,000 (4,4%) are diagnosed with diabetes. In Russian Federation of 145 million total population more than 4,7 million diagnosed with diabetes [41]. Such statistics confirm that Type 2 diabetes has reached epidemic proportions. To put this in perspective compared to another health epidemic, there are approximately 30 times more Type 2 diabetes diagnoses every year than AIDS diagnoses and even though deaths from Type 2 diabetes are underreported, at least five times

more people die every year from complications of Type 2 diabetes than AIDS. In fact, Type 2 diabetes is the sixth leading cause of death in the United States.

Although a family history of diabetes is a risk factor for diabetes [21], Type 2 diabetes is most often a lifestyle disease. Lifestyle factors such as poor diet, obesity and inactivity are the main precursors to the abnormally high blood sugar levels that characterize both Type 2 diabetes and prediabetes (a term used to distinguish people who are at increased risk of developing diabetes [12]). Obesity has led to a dramatic increase in the incidence of Type 2 diabetes among children and adolescents over the past 2 decades [35]. It has been well established that elevated blood glucose levels in Type 2 diabetics and prediabetics are a result of insulin resistance and/or reduced insulin secretion. Insulin is a

key hormone responsible for maintaining the proper glucose balance in the blood. This occurs via three mechanisms: stimulation of liver and muscle cells to store glucose in the form of glycogen; increased glucose metabolism specifically via lipogenesis, the complex process of producing fatty acids from glucose; and inhibition of liver and kidney cells from making glucose (gluconeogenesis) [42].

The clinical symptoms of diabetes resulting from increased levels of blood sugar include frequent urination, constant thirst, fatigue and poor blood circulation. Poor blood circulation can further cause numbness in the extremities, changes in vision, slow-healing wounds and frequent infections, which in severe cases, can lead to gangrene in the limbs and blindness [42].

In conjunction with changes to eating habits and increased exercise, the prime objective in the treatment of diabetes and prediabetes is to lower high blood sugar levels as well as stabilize them to normal levels. There are four major therapeutic strategies for lowering and stabilizing high levels of blood sugar: increasing insulin secretion; reducing dietary glucose absorption in the intestines; reducing glucose synthesis in the liver; and accelerating glucose metabolism. Ideally, the most effective strategy for Type 2 diabetes and prediabetes management would be to achieve as many of these biochemical and physiological processes at the same time with little or no side effects. However, most of approved anti-diabetic drugs have negative side effect [31,39].

It is generally believed that both dietary factors and body organs are involved in the development of hyperglycemia and Type 2 diabetes. Therefore, in treating diabetics, it may be advantageous to search for effective complementary or alternative phytomedicines containing a combination of synergistic constituents that effectively regulates the glucose homeostasis at different metabolic levels by involving multiple mechanisms to lower and stabilize blood glucose at its healthy levels.

Caucasian blueberry (*Vaccinium arctostaphylos L*) is an elegant bush, inhabiting the elevations of 3,000 to 5,000 feet high in the Caucasian Mountains of the northern region of the Republic of Georgia. Caucasian blueberry has a legendary reputation as an aid to diabetics and decoctions and infusions of the leaves are used in traditional medicine as hypoglycemic agents. A blueberry leaves extract, known as *Diabetic tea*, is effectively used for the treatment of diabetes and prediabetes conditions in the Republic of Georgia and Russia [8,24].

Recently it was demonstrated that the supplementation of phytomedicine derived from spring leaves of blueberry bushes containing high levels of chlorogenic acid (CA) produced statistically significant postprandial glucose-

lowering effect in healthy volunteers as well as in subjects with Type 2 diabetes [1,2]. Furthermore, those taking the blueberry leaves extract showed a reduction in triglycerides and a significant reduction in LDL values compared to the placebo [1,2], and reduced plasma lipid and glucose in animals [7]. It has been suggested that the biochemical mechanism that underlies the plasma glucose-lowering effect of CA is related to its strong inhibition of the liver enzyme glucose-6-phosphatase, which plays a major role in the homeostatic regulation of blood glucose [15]. In the last step of gluconeogenesis, glucose-6-phosphatase hydrolyzes glucose-6-phosphate to produce glucose. Inhibition of glucose-6-phosphatase activity by CA in the liver is expected to result in a reduction of hepatic glucose production irrespective of the relative contribution of gluconeogenesis or glycogenolysis to hepatic glucose production. The plasma glucose-lowering effects of the blueberry leaves extract is possibly related to the unique properties of CA that inhibits the activity of glucose-6-phosphatase, although the direct inhibition of intestinal amylase, the key enzyme in dietary carbohydrates breakdown and metabolism, cannot be ruled out. CA also reduces dietary glucose absorption. It was shown in one animal study that the glucose transport across brush border membrane vesicles isolated from the small rat intestine was reduced to 80% in the presence of CA [37].

These results suggest that the dietary CA is involved in the regulation of plasma glucose levels by inhibiting its synthesis in the liver and by reduction of dietary glucose absorption in the intestines.

Epidemiological studies have shown that consumption of fruits and vegetables high in flavonoids can reduce the incidence of diabetes and normalize the insulin sensitivity [18]. Among more than 30 different flavonoids studied, myricetin was shown to possess unique insulin-mimicking properties that might be pharmacologically relevant in reducing plasma glucose levels in diabetes experimental animals [22,26-28]. Furthermore, one large epidemiological study revealed a dose-dependent trend – a reduction in risk of Type 2 diabetes was associated with higher myricetin intakes [33]. Myricetin was found to both stimulate lipogenesis directly and to indirectly enhance insulin-stimulated lipogenesis and also has the ability to enhance glucose utilization to lower plasma glucose in diabetic rats lacking insulin [22,26-28]. Specifically, myricetin mimics the action of insulin by stimulating lipogenesis in adipocytes [22,26,27]. Thus, myricetin may be efficacious in the management of Type 2 diabetes by stimulating glucose uptake without the presence of fully functional insulin receptors as well as by inhibiting the dietary glucose absorption which is complementary to the effect of CA on dietary glucose absorption. In a related finding, myricetin may prevent diabetic cataracts by inhibiting lens aldose reductase [6].

Although existing evidence suggests that myricetin mimics insulin in its ability to stimulate lipogenesis and glucose transport in rat adipocytes, these studies were performed on animals. Therefore, it is unclear whether the anti-diabetic properties of myricetin and CA would have any physiological effect in the human with Type 2 diabetes.

C-reactive protein (CRP) is a marker of acute inflammation and is generally used as a measure of inflammatory disease, and it has also been reported that levels of plasma CRP increase in subjects with Type 2 diabetics [10] and with insulin resistance [13]. Results of recent studies have also indicated that inflammatory processes increased insulin resistance [9] and elevated levels of CRP can predict the development of Type 2 diabetes, supporting an important role for inflammation in diabetogenesis [5,11,33].

Plasma levels of AST, ALT, and GGT are sensitive indicators of liver cell injury, and have been used to identify liver health conditions. High plasma AST, ALT, and GGT are associated with decreased hepatic insulin sensitivity and a risk factor for the development of Type 2 diabetes [36]. High serum GGT was correlated with the development of impaired fasting glucose or Type 2 diabetes in human [25]; therefore, analysis of plasma levels of AST, ALT, and GGT enzyme is useful indicative measures of liver health in subjects with Type 2 diabetes.

The purpose of this study was to investigate the effects of Blueberin™, a phytomedicine containing both myricetin and CA, on fasting glucose levels in female subjects diagnosed with Type 2 diabetes. We also chose to investigate the effect of Blueberin™ on serum CRP and plasma AST, ALT, and GGT enzymes, which are markers associated with liver health and inflammation, both of which are indirectly related to diabetes and glucose homeostasis.

Material and methods. Forty two (n=42) female subjects, 46±15 years of age, and with an average body mass index (BMI) 25±3 kgs/m², were recruited to take part in a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. All volunteers underwent a medical examination, including laboratory testing of a 75 g oral glucose test and fasting plasma glucose analysis, serum CRP and plasma levels of ALT, AST and GGT enzyme. All participants had negative serology for hepatitis B or C. Subjects taking medications known to influence glucose metabolism were also excluded from the trial. Subjects were randomly assigned, in equal numbers, to the Blueberin™ group (n=21) and the Placebo control group (n=21), using the Simple Randomization Procedure. Their daily dietary intake was restricted to 1700 kcals, of which 45% was in the form of carbohydrates, 30% from protein, and 25% from fat. Subjects were instructed to consume all the food and beverages designated by dieticians and provided by the Institute, and to eat no other food or high calories beverages. Food record analyses,

body composition, as well as blood samples were assessed on the admission and throughout the trial. During the clinical phase subjects were required to visit the hospital once a week after 12 h fasting for physiological and biochemical analysis. Patients were directed to take either the Blueberin™ or the placebo three times a day 15-30 minutes before meals. The subjects were informed of the trial design both orally and in writing, and informed consent for participation was obtained. The study performed with the revised declaration of Helsinki (2000).

Body weight analysis.

Upon admission to the clinical trial (baseline) and at its conclusion the body weight index were evaluated. A total body scan was performed using dual-energy X-ray absorptiometry to determine percent body weight according to method described previously [14]. Height was measured to the nearest 0,5 cm and body weight to the nearest 25 g, with subjects wearing light clothes, circumferences were taken to the nearest 0,5 cm.

Plasma glucose assay.

Blood samples were collected into tubes containing sodium EDTA (1 g/L) after a 12 hour fasting, three mornings a week during 4 weeks of the trial following standard manual protocol [38]. Samples were then stored frozen at -20°C for glucose measurements. Glucose concentration in blood plasma was determined by the glucose oxidase method (Kit 315, Sigma Chemical Co, St. Louis, USA) and evaluated using standard enzymatic method of analysis (Merck Glucose Assay Kit). Standard oral glucose tolerance test with 75 g of glucose was performed as described previously [38].

Serum C - reactive protein and aminotransferases analysis.

C-reactive protein measured in aliquots of blood serum were collected and stored at -70°C. A high-sensitivity, two-site enzyme-linked immunoassay was developed with use of a peroxidase-conjugated rabbit antihuman C-reactive protein antibody (DK2600, Dako, Glostrup, Denmark) and a polyclonal anti-C-reactive protein capture antibody. CRP standard serum was used for calibration and the lower limit of the working range of the assay was 0.1 mg per liter as described previously [23]. At baseline and throughout the trial plasma levels of AST, ALT, and GGT enzymes were analyzed using methods described previously [17,19,29].

Blueberin™ supplement.

Each tablet of Blueberin™ (300 mg) used in this trial contained 250 mg of water-extracted spring blueberry leaves containing minimum 50 mg CA and 50 mg myricetin flavonoid isolated and purified from bayberry. The content of CA in blueberry leaves is dependent upon its vegetation period and the highest levels of CA were found in the spring young leaves, while its concentrations dramatical-

ly reduced in the mature old leaves [8,24]. Traditionally the Caucasian blueberry leaves are harvested in early spring to assure the maximal yield and the highest concentrations of CA.

Statistical analysis.

Data are presented as mean \pm SEM. Differences between groups at baseline were examined with one-way ANOVA. Data were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results and their discussion. Effect of Blueberin™ on fasting glucose. The groups were initially matched on age, body mass index (BMI) and serum and liver inflammatory marker enzymes activity (table). At baseline there were no statistically significant differences between groups. All subjects completed the 4-week clinical trial and there was no indication of any adverse toxic effects in subjects from either group. The administration of 300 mg of Blueberin™ three times a day, as specified, resulted in an average reduction in fasting plasma glucose in the Blueberin™ group from $143 \pm 5,2$ mg/L to $104 \pm 5,7$ mg/L ($p < 0,001$), whereas there was no significant reduction in fasting glucose levels in the Placebo group from $138 \pm 4,8$ mg/L to $126 \pm 5,1$ mg/L ($p > 0,05$).

Effect of Blueberin™ on serum CRP and aminotransferases.

The Blueberin™ supplementation for 4 weeks produced significant reduction in serum CRP levels from $5,18 \pm 1,4$ mg/L to $2,14 \pm 1,8$ mg/L ($p < 0,05$), whereas in the Placebo group serum CRP levels reduced from $5,11 \pm 1,7$ mg/L to $4,94 \pm 1,1$ mg/L ($p > 0,05$).

The reduction of CRP in the Blueberin™ group was accompanied with reduction in plasma levels of aminotransferase enzymes. The results of this trial revealed that in subjects receiving Blueberin™ for 4 weeks, the levels of plasma ALT enzyme was reduced from $45,6 \pm 12,1$ units/L to $27,5 \pm 6,4$ ($p < 0,05$); AST from $48,4 \pm 9,4$ to $29,3 \pm 4,8$ units/L ($p < 0,05$) and GGT from $38,1 \pm 6,3$ units/L to $23,4 \pm 4,7$ units/L ($p < 0,005$), whereas there was no significant changes were noted in the Placebo group ($p > 0,05$).

Results of this randomized placebo-controlled pilot clinical trial indicate that Blueberin™ phytomedicine, containing 250 mg blueberry leaves extract (50 mg CA) and 50 mg myricetin, significantly reduced fasting glucose levels in patients diagnosed with Type 2 diabetes. The administration of Blueberin™ also reduced plasma levels of serum C-reactive protein and plasma ALT, AST and GGT enzymes, which are very important physiological parameters indicative of functional anti-inflammatory and antioxidant activities *in vivo*. The liver is a key organ in glucose regulation. ALT, AST, and GGT are enzymes found in the liver and high levels of these enzymes are indicative of liver damage, inflammation and oxidative stress. The reduction of serum CRP and levels of ALT, AST, and GGT inflammatory

marker enzymes in patients diagnosed with Type 2 diabetes is also good indication for improvement of liver function after administration of Blueberin™.

Results of this study and critical review of available independent research publications provide convincing evidence that both CA and myricetin, as found in Blueberin™, might influence the levels of plasma glucose levels via different metabolic pathways and mechanisms. Evidence of CA's effect on glucose regulation has been well-documented. CA significantly lowered the postprandial peak response to a glucose challenge when compared to the same group of rats before CA treatment [30]. In CA-treated rats, fasting plasma cholesterol and triacylglycerols concentrations significantly decreased by 44% and 58% respectively, as did in liver triacylglycerols concentrations (24%). *In vivo*, CA was found to improve glucose tolerance and decrease some plasma and liver lipids [30]. Other results specifically point to inhibition of glucose-6-phosphatase activity as the mechanism of glucose lowering properties of CA and its analogs. Synthetic analogs of CA have been shown to inhibit the glucose-6-phosphatase activity in human liver microsomes [3,4,16,32]. CA and its derivatives reduce blood glucose in overnight-fasted rats via upregulation of hepatic glucose-6-phosphatase gene expression [16,32]. Inhibition of the glucose-6-phosphate translocase leads to a decrease in hepatic glucose production, rendering CA derivatives as potential novel therapeutics in diabetes patients.

The effect of myricetin on the reduction of fasting glucose in diabetes type 2 subjects, on the other hand, may be a result of additional mechanisms, relating to glucose uptake, insulin-mimicking properties, glycogen metabolism and activation of opioid mu-receptors. It has been postulated that the myricetin-induced increase in glucose uptake was a consequence of changes in lipid-protein interactions or membrane fluidity, both of which affect glucose transport [26-28]. Recently it was demonstrated that after 2 days of treatment with myricetin (3 mg/12h), hyperglycemia in diabetic rats was reduced by 50% and the hypertriglyceridemia that is often associated with diabetes was also normalized [26,28]. Furthermore, treatment with myricetin increased hepatic glycogen and glucose-6-phosphate content and increased hepatic glycogen synthase I activity [28]. There was no indication of serious hepatotoxicity with myricetin treatment and therefore, myricetin could be of therapeutic potential in diabetes. Myricetin-dependent reduction of plasma glucose and diabetic symptoms in insulin-deficient animals was correlated with increase in plasma beta-endorphin-like immunoreactivity [20]. These results suggest that the plasma glucose-lowering action of myricetin in insulin-deficient animals is mediated by activation of opioid mu-receptors of peripheral tissues in response to increased beta-endorphin secretion.

Thus, the hypoglycemic effects of myricetin and CA are likely due to complex effects of these natural compounds on different metabolic pathways involved in the regulation of glucose homeostasis.

In conclusion, results of this pilot clinical trial strongly indicate that Blueberin™, containing both CA and myricetin, possesses pharmacologically relevant anti-diabetic and anti-inflammatory properties, and may be useful as a complementary supplement in management of prediabetes conditions and Type 2 diabetes.

Table. Preclinical and post-clinical characteristics of subjects

Variable	Preclinical Placebo n=21	Preclinical Blueberin™ n=21	Post-clinical Placebo n=21	Post-clinical Blueberin™ n=21
Age, yr	46,4±12,8	45,1±11		
Mass, kg	83,5±3,4	84,7±3,9		
BMI, kg/m ²	27,5±2,5	26,8±3,1		
Fasting plasma glucose, mg/L	138±4,8	143±5,2	126±5,1	104±5,7*
CRP, mg/L	5,11±1,7	5,18±1,4	4,94±1,1	2,14±0,8*
ALT units/L	44,5±11,9	45,6±12,1	42,4±13,1	27,5±6,4*
AST units/L	44,3±8,5	48,4±9,4	46,1±6,4	29,3±4,8*
GGT units/L	33,5±5,6	38,1±6,3	31,3±6,2	23,4±4,7*

values are means ± SE, *p<0,05

Acknowledgments. This study was supported by grants from National Bioscience Corporation, Chester, NY, USA, and from the National Institute of Immunopathology, Russian Academy of Natural Sciences, Russia

REFERENCES

1. Abidov M. Evaluation of glucose lowering properties of blueberry leaves extract. Part I: Double blind placebo controlled study for the Russian Ministry for National Defense Industries. Effect of blueberry leaves extract on plasma glucose level in Type II diabetics. - December 1999.
2. Abidov M. Identification of major phenolic constituents in blueberry leaves extract (*Vaccinium arctostaphylos L*) and its effect on human glucose: Double-blind placebo controlled clinical study. Clinical report, Russian Center for Modern Medicine, Institute of Immunopathology Russian Academy of Natural Sciences. - M.: 1999.
3. Arion W.J., Canfield W.K. et al. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitor of hepatic glucose 6-phosphatase // Arch Biochem Biophys. - 1997. - P. 315-322.
4. Arion W.J., Canfield W.K. et al. Chlorogenic acid analogue S 3483: a potent competitive inhibitor of the hepatic and renal glucose-6-phosphatase systems // Arch Biochem Biophys. - 1998. - vol. 15. - N351 (2). - P. 279-285.
5. Barzilay J.I., Abraham L. et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the cardiovascular health study // Diabetes. - 2001. - N50. - P. 2384-2389.
6. Chaudhry P.S., Cabrera J. et al. Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin // Biochem Pharmacol. - 1983. - N32. - P. 1995-1998.
7. Cignarella A., Nastasi M. et al. Novel lipid-lowering properties of *Vaccinium myrtillus L*. leaves, a traditional antidiabetic treatment, in several models of rat dyslipidaemia: a comparison with ciprofibrate // Thromb Res. - 1996. - N 84(5). - P. 311-322.

8. Durmishidze S.V., Shalashvili A.G. et al. Flavonoids and phenylpropanoids in Georgian wild grown plants, Mezniereba Press, Tbilisi. - 1981. - 199 p.
9. Festa A., D'Agostino R Jr. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // Circulation. - 2000. - N102. - P. 42 -47.
10. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults // Diabetes Care. - 1999. - N22. - P. 1971-1977.
11. Freeman DJ., Norrie J. et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West Scotland Coronary Prevention Study // Diabetes. - 2002. - N51. - P. 1596-1600.
12. Giannini C. et al. Physical exercise and diabetes during childhood // Acta Biomed Ateneo Parmense. - 2006. - N77. - P. 18-25.
13. Hak A.E., Stehouwer D.A. et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women // Atheroscler Thromb Vasc Biol. - 1999. - N19. - P. 1986-1991.
14. Heitmann BL. Prediction of body water and fat in adult Danes from measurement of electrical impedance. A validation study // Int. J. Obes. - 1990. - N14. - P. 789-802.
15. Hemmele H., Burger HJ. et al. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase // J Med Chem. - 1997. - vol. 17. - N 40(2). - P. 137-145.
16. Hemmele H. et al. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase // J. Med. Chem. - 1997. - vol. 17. - N 40(2). - P. 137-145.
17. Jousilahti P. et al. Serum gamma-glutamyltransferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke // Stroke. - 2000. - N31. - P. 1851-1855.
18. Knekt P., Kumpulainen J. et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases // Am J Clin Nutr. - 2002. - 76. - P. 560-568.

19. Lee DH., Ha MH. et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes-a 4 year follow-up study // *Diabetologia*. - 2003. - N46. -P. 359-364.

20. Liu I.M. et al. Mediation of beta-endorphin by myricetin to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats // *J Ethnopharmacol*. - 2006. - vol. 8. - N 104(1-2). - P. 199-206.

21. Li H., Isomaa B. et al. Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. - 2000. - N23. - P. 589-594.

22. Liu I.M., Liu S.S. et al. Myricetin as the active principle of *Abelmoschus moschatus* to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats // *Planta Med*. - 2005. - N71. - P. 617-621.

23. Macy E.M. et al. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications // *Clin Chem*. - 1997. - N43. - P. 52-58.

24. Mshavanadze VV. Chlorogenic acid in Caucasian blueberry leaves (*Vaccinium arctostaphylos L*) // *Bulletin of the Georgian Academy of Science*. - 1971. - N62. - P. 189-192.

25. Nakanishi N., Nishina K. et al. Serum gamma-glutamyltransferase and development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men // *J Intern Med*. - 2003. - N254. - P. 287-295.

26. Ong KC., Khoo HE. Insulinomimetic effects of myricetin on lipogenesis and glucose transport in rat adipocytes but not glucose transport translocation // *Biochem Pharmacol*. - 1996. - N23. - N 51(4). - P. 423-429.

27. Ong K., Khoo H-E. Biological effects of myricetin // *Gen Pharmacology*. - 1997. - vol. 29. - N2. - P. 121-126.

28. Ong KC., Khoo HE. Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats // *Life Sci*. - 2000. - vol. 25. - N 67(14). - P. 1695-1705.

29. Perry I.J. et al. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM // *Diabetes Care*. - 1998. - N21. - P. 732-737.

30. Rodriguez de Sotillo DV., Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats // *J Nutr Biochem*. - 2002. - N 13(12). - P. 717-726.

31. Schwartz AV., Sellmeyer DE. et al. Thiazolidinedione Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 2006. - N91. - P. 3349-3354.

32. Simon C., Herling AW. et al. Upregulation of hepatic glucose 6-phosphatase gene expression in rats treated with an inhibitor of glucose-6-phosphate translocase // *Arch Biochem Biophys*. - 2000. - vol. 15. - N 373(2). - P. 418-428.

33. Song Y., Manson JAE. et al. Associations of Dietary Flavonoids with Risk of Type 2 Diabetes, and Markers of Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Women: A Prospective Study and Cross-Sectional Analysis // *Journal of the American College of Nutrition*. - 2005. - N24. - N5. - P. 376-384.

34. Yudkin JS., Stehouwer CD. et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 1999. - N19. - P. 972-978.

35. Tamara S., Hannon MD. et al. (2005) Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus // *Pediatrics*. - 2005. - N116. - P. 473-480.

36. Vozarova B., Stefan N. et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes // *Diabetes*. - 2002. - N51. - P. 1889-1895.

37. Welsch CA. et al. Dietary phenolic compounds: inhibition of Na⁺-dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles // *J Nutr*. - 1989. - N 119(11). - P. 1698-704

38. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus (1980) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report // *World Health Organ Tech Rep*. - Ser 646. - P. 1-80, World Health Organization Study Group (1994) Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group World Health Organ Tech Rep 844. - P. 1-100.

39. Wysowski D.K., Armstrong G. et al. Rapid Increase in the Use of Oral Antidiabetic Drugs in the United States, 1990-2001 // *Diabetes Care*. - 2003. - N26. - P. 1852-1855.

40. <http://www.cdc.gov>

41. http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index.html

42. <http://www.diabetes.org/type-2-diabetes.jsp>

SUMMARY

EFFECT OF BLUEBERIN™ ON FASTING GLUCOSE, C-REACTIVE PROTEIN AND PLASMA AMINOTRANSFERASES, IN FEMALE VOLUNTEERS WITH DIABETES TYPE 2: DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL STUDY

Abidov M¹., Ramazanov A²., Miguel Jimenez del Rio³, Chkhikvishvili I.⁴

¹*Institute of Immunopathology, Center of Modern Medicine, Russian Academy of Natural Sciences, Moscow, Russia;* ²*State University of New York, Orange County Community College, Middletown, NY, USA;* ³*Polifenoles Naturales SL, Poligono Industrial Las Majoreras Ingenio, Las Palmas, Canary Islands, Spain;* ⁴*Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia*

In a 4-week randomized placebo-controlled clinical trial we investigated the effect of 300 mg Blueberin™, a phytomedicine containing 250 mg Blueberry leaves (*Vaccinium arctostaphylos L*, *Ericaceae*) extract providing minimum 50 mg 3,4-caffeoylquinic (chlorogenic) acid, and 50 mg myricetin, on fasting plasma glucose, alanine aminotransferases (ALT), aspartate aminotransferases (AST), glutamyltransferase (GGT) enzymes levels, and serum inflammatory C-Reactive proteins (CRP) in forty-two volunteer subjects (46±15 year of age, BMI 25±3 kgs/m²) diagnosed with Type 2 diabetes. During the 4-week trial, the Blueberin™ supplement was administered three times per day, 15-30 minutes prior to a meal along with 100 ml of water. Results of this trial revealed that the supplementation of Blueberin™ reduced fasting plasma glucose from 143±5,2mg/L to 104±5,7mg/L (p<0,001), whereas there was no statistically significant changes in the Placebo group from 138±4,8mg/L to 126±5,1mg/L (p>0,05). The reduction of fasting glucose was correlated with the reduction of serum CRP and in the Blueberin™ group from 5,18±1,4 mg/l to 2,14±1,8mg/L (p<0,05), whereas in the Placebo group CRP levels were not significantly reduced from 5,11±1,7 mg/l to 4,94±1,1mg/L (p>0,05). Furthermore, the Blueberin™ also significantly reduced the levels of plasma enzymes ALT, AST and GGT, indicating that, in addition to anti-diabetes effects, the Blueberin™ also possess pharmacologically relevant anti-inflammatory properties.

Key words: aminotransferases, anti-inflammation, chlorogenic acid, C-reactive protein, diabetes, fasting glucose, myricetin.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА БЛУБЕРИН™ (BLUEBERIN™) НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И АМИНОТРАНСФЕРАЗНЫХ ФЕРМЕНТОВ КРОВИ У ЛИЦ, БОЛЬНЫХ ИНСУЛИН-НЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ПЛАЦЕБО КОНТРОЛЕМ

Абидов М.Т.¹, Рамазанов А.З.², Мигель Хименес дель Рио³, Чхиквишвили И.Д.⁴.

¹Институт иммунопатологии, центр современной Медицины, РАН, Москва, Россия; ²Нью-Йоркский государственный университет, Орандж Каунти Союзный колледж, Мидлстаун, Нью-Йорк, США; ³Натуральные полифенолы, Политехнический индустриальный институт, Лас-Палмас, Канарские острова, Испания; ⁴Институт Медицинской биотехнологии, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего клинического исследования явилось изучение влияния препарата, состоящего из экстракта черники кавказской с высоким содержанием хлорогеновой кислоты и флавоноида мирицитина, известного как Блуберин™ (Blueberin™), на уровень глюкозы крови, воспалительного С-реактивного белка и аминотрансфераз у 42-х больных ин-

сулин-независимым диабетом. Результаты проведенных исследований показали, что содержание глюкозы крови у больных сахарным диабетом (n=21), получавших в день 900 мг блуберина™, существенно снизилось с $143 \pm 5,2$ мг/л до $104 \pm 5,7$ мг/л ($p < 0,001$), в то время, как у пациентов (n=21), получавших плацебо, уровень глюкозы изменился несущественно - с $138 \pm 4,8$ мг/л до $126 \pm 5,1$ мг/л ($p > 0,05$). Снижение уровня глюкозы крови сопровождалось снижением содержания воспалительного С-реактивного белка с $5,18 \pm 1,4$ мг/л до $2,14 \pm 1,8$ мг/л ($p < 0,05$), в то время, как у пациентов в группе плацебо существенных изменений не наблюдалось. Выявлено также снижение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и глютамилтрансферазы у пациентов, получавших блуберин™, в то время как каких-либо изменений в содержании этих маркерных ферментов печени у пациентов, получавших плацебо, не наблюдалось. Результаты настоящих клинических исследований свидетельствуют о том, что натуральный препарат блуберин™, содержащий 50 мг хлорогеновой кислоты и 50 мг мирицитина, обладает противодиабетическими и противовоспалительными свойствами, и, наряду с диетой, может быть использован для поддержания и регуляции оптимального уровня сахара в крови у больных сахарным диабетом, а также как высокоэффективный противовоспалительный антиоксидантный препарат.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава

Научная публикация

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ

Букия Т.Ш., Маисурадзе К.Г., Шанидзе Л.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, направление – лабораторная медицина

В старину, как и в недавнем прошлом, в бездетных семьях виновницей бесплодия считалась женщина и лишь в последние три-четыре десятилетия внимание врачей было обращено на возможные изменения в мужской половой системе. Особенно обострился интерес к данному вопросу в последние десять лет, когда в ряде стран специалисты-медики столкнулись с проблемой снижения сперматогенной функции у мужчин детородного возраста [3-5,8,12]. Эти изменения, в первую очередь, были выявлены среди мужского населения развитых стран. Так, в Великобритании обследование 577-и молодых мужчин – доноров спермы показало снижение как количества, так и подвижности сперматозоидов с 1992 года со скоростью примерно 2% в год [9]. Сходные результаты были получены в Париже при анализе показателей 1351 донора спермы, у которых отмечалось

одновременное уменьшение объема эякулята, снижение количества сперматозоидов, их подвижности и ухудшение морфологических параметров [2,7]. Схожие результаты опубликовали исследователи [11] после изучения данного вопроса в Греции, Италии и Германии. Разнородные результаты получены в США, где нет явной тенденции снижения сперматогенеза, однако обнаружены различия этих показателей у фертильных мужчин в различных штатах [6].

Следует учитывать, что сперматогенез является сложным, крайне чувствительным процессом клеточной регенерации и дифференциации, в регуляции которого участвуют различные системы организма, в том числе гормоны, цитокины, факторы роста и т.д. Нарушения в каждом из звеньев, воздействующих на процесс семя-

образования, в конечном результате отражаются на параметрах эякулята – его объеме, количестве и качестве сперматозоидов, их подвижности, морфологической полноценности. Поэтому для оценки всей системы сперматогенеза, в первую очередь, необходимо производить исследование спермограммы, и лишь затем, опираясь на полученные показатели, определить дальнейшее направление необходимых исследований.

Начало исследования сперматозоидов восходит к временам конструирования первых микроскопов, однако лишь в 1929 году были опубликованы первые работы, посвященные количественному анализу содержания сперматозоидов в эякуляте и связи этих показателей с мужским бесплодием [10]. Там же указывались средние нормальные показатели. Со временем произошло упорядочение и снижение предложенных величин. Сегодня референтные показатели регулируются нормативами ВОЗ [1], хотя большинство исследователей, работающих в этом направлении, считает, что для каждого региона желательно установление локальных нормальных показателей. Меняется и отношение к методам исследования сперматозоидов. Появление на лабораторном рынке анализаторов качества спермы потеснило микроскопические исследования и поставило вопрос о сопоставимости и сочетанности аппаратного и микроскопического методов исследования семенной жидкости.

Целью данного исследования явилось сопоставление показателей спермограмм, выполненных как на специальном анализаторе, так и методами световой микроскопии, а также подбор тех параметров из обеих типов исследования, сочетанное выполнение которых даст наиболее оптимальную картину сперматогенеза у обследуемого индивидуума.

Материал и методы. Нами обследованы лица мужского пола в возрасте 20-35 лет, проживающие в г. Тбилиси. Первую группу составили 20 мужчин с высокой фертильностью, не имеющих проблем с деторождением. Вторую группу составили 65 мужчин состоящих в бездетном браке, никогда ранее не имеющих детей, жены

которых не имели гинекологических нарушений.

У всех обследуемых проводилось исследование качественного и количественного состояния сперматозоидов как микроскопическими методами, так и с использованием анализатора качества спермы “SQA ПС-Р”.

Микроскопическими методами определяли – количество сперматозоидов в 1 мл эякулята, общее количество сперматозоидов, количество живых и мертвых сперматозоидов, подвижность в процентах – нормокинезис, гипокинезис, акинезис и дискинезис, морфологию сперматозоидов, наличие клеток сперматогенеза, слоистых телец, кристаллов Бетхера, спермагглютинации, трихомонад, грибов, бактерий, лецитиновых зерен, слизи, количество лейкоцитов и эритроцитов. Кроме того, наблюдали за изменениями движения сперматозоидов во времени – спустя 2, 4, 6, 24 часа.

На анализаторе “SQA ПС-Р” определяли общую концентрацию сперматозоидов (в 1 мл), процент сперматозоидов с поступательной подвижностью и нормальной морфологией, концентрацию подвижных сперматозоидов, концентрацию функционально активных сперматозоидов, индекс подвижности, общее количество сперматозоидов, общее количество подвижных сперматозоидов, общее количество функциональных сперматозоидов.

Констатировали физические данные эякулята – объем, цвет, время разжижения, вязкость, прозрачность, pH. Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. В I группе мужчин, у которых отмечалась высокая фертильность, показатели спермограммы как при микроскопическом исследовании, так и на анализаторе находились в пределах общепринятой нормы, а иногда даже превышали ее. Хотя следует отметить, что цифры, полученные на анализаторе, были несколько ниже микроскопических данных, соответственно различаются и нормативные величины (таблица 1).

Таблица 1. Некоторые показатели спермограммы у фертильных мужчин

	Микроскопически		На анализаторе	
		норма		норма
Количество сперматозоидов (млн.) в 1 мл	59+0,80	30-120	53+1,22	≥ 20
Прогрессивно подвижные (%)	81+1,75	70-90	52+2,42	≥ 50
Нормальная морфология (%)	74+0,72	75-85	33+2,93	≥ 30
Концентрация подвижных сп-ов (млн. в мл)	-		7,8+1,65	≥ 10
Конц. функционально активных сп-ов (млн. в мл)	-		10+2,73	≥ 7
Индекс подвижности сперматозоидов	-		81,5+3,11	≥ 80

Мужчины II группы, у которых отмечались проблемы с деторождением, по микроскопическим показателям спермограммы, в свою очередь, были разделены на две подгруппы. В первой подгруппе оказались 44 мужчин, у которых все параметры поддавались измерению, хотя и были значительно ниже нормы. Во вторую подгруппу были включены обследуемые, у которых в эякуляте сперматозоиды обнару-

жены не были, т.е. с аспермией или азооспермией - 21 мужчина.

Результаты, полученные на анализаторе в обеих подгруппах II группы, практически не отличались. Почти у всех обследуемых были нулевые данные и лишь в некоторых случаях относительно количества сперматозоидов выдавались цифры – 0,02-0,5 млн. (таблица 2).

Таблица 2. Некоторые показатели спермограммы у бездетных мужчин

	Микроскопически		На анализаторе	
	I подгруппа	II подгруппа	I подгруппа	II подгруппа
Количество сперматозоидов (млн.) в 1 мл	5+0,86	0	0,5	0
Прогрессивно подвижные (%)	33+1,23	0	0	0
Нормальная морфология (%)	50+1,39	0	0,02	0
Концентрация подвижных сп-ов (млн. в мл)	-	-	0	0
Конц. функционально активных сп-ов (млн. в мл)	-	-	0	0
Индекс подвижности сперматозоидов	-	-	0	0

Следовательно, анализатор точно отражал реальное состояние детородной функции пациентов, хотя как для врача, так и для обследуемого часто немаловажное значение имеет степень снижения количества сперматозоидов, что легче установить при микроскопическом исследовании. Следует учитывать также и психологическое состояние пациента. Кроме того, на анализаторе невозможно различить аспермию и азооспермию, и лишь при микроскопии окрашенных препаратов можно выявить материнские клетки сперматогенеза. То же можно сказать о спермагглютинации, микроорганизмах, лецитиновых зернах и др.

С другой стороны, микроскопическое исследование не дает возможности судить о концентрации функционально активных сперматозоидов, которая является основным параметром фертильности спермы.

Исходя из вышесказанного, следует заключить, что анализатор качества спермы “SQA ПС-Р” точно определяет важнейшие параметры детородной функции мужчин, однако для целенаправленного лечения необходимо знание ряда параметров, которые лучше выявляются при микроскопическом исследовании нативных и окрашенных препаратов семенной жидкости. Следовательно, для выявления полной картины необходимо сочетанное исследование семенной жидкости как на анализаторе, так и с применением микроскопических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Руководство по лабораторному исследованию спермы человека и взаимодействию спермы с цервикальной слизью. Пер. с англ. – Тб.: 1988.
2. Adamopoulos D.A., Pappa A., Nicopoulos S. et al. Seminal

- volume and total sperm number trends in men infertility clinics in the Greater Athens area during the period 1977-1991 // Yum Reprod. – 1996. - N11. – P. 1936-1941.
3. Carlsen E., Giverson A., Skakkabaek N.E., Keiding N. Decreasing quality of semen // Brit. Med J. – 1993. - N306. – P. 461.
4. Kretser D.M. Are sperm counts really falling? // Reprod Fertil Dev. – 1998. - N10. – P. 93-95.
5. Farrow S. Falling sperm quality: fact or fiction? // Brit. Med. J. – 1994. – N309. – P. 1-2.
6. Fisch H., Feldshuh J., Goluboff E.T. et al. Semen analyses in 1283 men from the United States over a 25 year period: no decline in quality // Fertil Steril. – 1996. - N65. – P. 1009-1014.
7. Glockner D., Gaevart K., Kleinstein J. Declining sperm quality in men of childless couples // Andrologia. – 1998. - N30. – P. 55.
8. Irvin S. Is human testis still an organ at risk? // Brit. Med. J. – 1996. - N312. – P. 1557-1558.
9. Irvine S. Cavood E., Richardson D. et al. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: Brith cohort studi in Scotland over 11 years // Brit. Med J. – 1996. - N312. – P. 467-470.
10. Macomber d., Sanders B. The spermatozoa count. Its value in the diagnosis, prognosis, and treatment of sterility // N Engl J Med. – 1929. - N200. – P. 981-990.
11. Menchini-Fabris F., Rossi P., Palego P. et al. Declining sperm count in italy during the past 20 yars // Andrologia. – 1996. - N28. – P. 304.
12. Purvis K., Christiansen E. Male infertility: current concepts // Ann M. – 1992. - N24. – P. 259-272.

SUMMARY

COMPARATIVE ASSESSMENT OF LABORATORY METHODS USED IN THE ANALYSIS OF SEMEN

Bukia T., Maisuradze K., Shanidze L.

Tbilisi State Medical University, Laboratory Medicine

The purpose of the given study was to: - compare quantitative and qualitative indicators of the semen, examined with the use of

the special sperm analyzer "SQA ПС-Р", as well as through the methods of light microscopy; - and to select the parameters from both types of study, combined application of which would give the most optimal picture of the spermatogenesis of an examined individual.

Twenty fertile and 65 childless men in the age range of 20-35 years were examined. Conclusion is given that the sperm analyzer "SQA ПС-Р" accurately determines essential parameters

of the reproduction function of men, however for targeted treatment it is critical to know a number of parameters, best revealed through microscopic examination of untreated and colored samples of semen. Therefore for obtaining a complete picture it is essential to combine examination of the semen both with the analyzer as well as through the use of microscopic methods.

Key words: semen, spermatogenesis.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ

Букня Т.Ш., Мансурадзе К.Г., Шанидзе Л.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, направление – лабораторная медицина

Целью данного исследования явилось сопоставление количественных и качественных показателей семенной жидкости, исследованных как на специальном анализаторе спермы - "SQA ПС-Р", так и методами световой микроскопии, а также подбор тех параметров из обоих типов исследования, сочетанное выполнение которых дало бы наиболее оптимальную картину сперматогенеза у обследуемого индивидуума.

Нами обследованы 20 фертильных и 65 бездетных мужчин в возрасте 20-35 лет. Делается заключение, что анализатор качества спермы "SQA ПС-Р" точно определяет важнейшие

параметры детородной функции мужчин, однако для целенаправленного лечения необходимо знание ряда параметров, которые лучше выявляются при микроскопическом исследовании нативных и окрашенных препаратов семенной жидкости. Следовательно, для выявления полной картины необходимо сочетанное исследование семенной жидкости как на анализаторе, так и с применением микроскопических методов.

Рецензент: д.м.н., проф. О.И. Азикури

Научная публикация

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ И ТЕРАТОГЕННОСТИ ЭКСТРАКЦИОННОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ЛИСТА

Хведелидзе В.Г., Буцхрикидзе Б.А., Горделадзе Д.Дж., Нигуриани Н.Г., Цибадзе Л.З.

Государственный университет им. А. Церетели, г. Кутаиси; Кутаисский научный центр АН Грузии

Чай, как целительное средство, а не только как тонизирующий напиток ежедневного употребления, используется с незапамятных времен. Согласно данным древних источников (2000 г. до н.э.), чай считался лекарством от многих болезней. В современных условиях чай неоднократно тестирован, подвергнут многочисленным лабораторным исследованиям. Множеством ученых подтверждено содержание в чайном листе жирорастворимых липофильных веществ.

В Кутаисском научном центре и Госуниверситете с помощью трихлорэтилена группой исследователей выделен липидный комплекс чайного листа [1, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение репродуктивной токсичности предложенного нами нового лекарственного средства - экстракционного масла чайного листа.

Материал и методы. Тестирование новых лекарственных средств на эмбриотоксичность и тератогенность нами проводилось на стадии доклинического изучения препарата согласно методическим указаниям по тестированию тератогенной и эмбриотоксической активности новых лекарственных препаратов [4,6], правил тестирования тератогенной активности новых лекарственных препаратов, принятых в зарубежных странах, с

учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения [5].

Изучение эмбриотоксических и тератогенных свойств экстракционного масла чайного листа (ЭМ ЧЛ) проводилось на 20-дневных крысятках от половозрелых самок белых крыс, массой тела 150-160 гр. и самцов массой - 200-250 гр.

Эксперимент включал несколько этапов: подбор животных и их спаривание; определение первого дня беременности; введение изучаемого препарата беременным самкам; забой животных, осмотр эмбрионов; обработка эмбрионов, выявление нарушений во внутренних органах и костной системе; статистическая обработка и сопоставление результатов по отношению к интактному контролю.

При оценке эмбриотоксического действия ЭМ ЧЛ придерживались требований, определяющих значимость и надежность результатов: характер отмеченных нарушений у плодов; уровень дозы изучаемого препарата, при которой проявляется эмбриотоксический эффект; статистическая значимость полученного результата по отношению к контролю.

Для спаривания животных в каждую клетку с 5-ю самцами вечером, на ночь, подсаживали по 7 самок. Утром следующего дня исследовали мазок из влагалища самок. День обнаружения сперматозоидов в мазке у крыс засчитывали как первый день беременности. После этого группы беременных самок формировали в зависимости от доз и сроков введения ЭМ ЧЛ. Препарат вводили самкам перорально с применением зонда. Препарат испытывали в 3-х дозах: терапевтической – 737 мг/кг, средней – 1053 мг/кг и максимальной – 2458 мг/кг. Каждую дозу препарата вводили двум группам беременных самок с 1-х по 7-ые сутки беременности и с 7-х по 16-ые

сутки. В каждую группу входили от 16-и до 19-и самок. VII группу составили интактные животные - 21 крыса.

Показателями повреждающего действия ЭМ ЧЛ во время беременности считали гибель эмбрионов, указывающую на эмбриотоксические свойства препарата, аномалии развития плодов (уродств), характеризующие тератогенный эффект.

Для оценки эмбриотоксического действия препарата масла чайного листа подсчитывали количество желтых тел в яичниках, число мест имплантаций и мест резорбций живых и мертвых плодов.

Для вычисления показателя предимплантационной смертности рассчитывали разницу между количеством желтых тел и количеством мест имплантаций, затем определяли процент полученного числа от общего числа желтых тел в яичниках.

20-дневные плоды взвешивали, измеряли их кранио-каудальные размеры по методу Дыбана А.П. [2,3] и фиксировали в жидкости Буэна. После фиксации плоды исследовали под бинокулярной лупой МБС-10. Внешний осмотр плодов лупой позволяет выявить аномалии глаз (аномалии, микрофтальмия), мозга (мозговые грыжи), лицевого черепа (заячья губа, волчья пасть), конечностей, пальцев, позвоночника, хвоста, передней брюшной стенки.

Для полного выявления тератогенного действия ЭМ ЧЛ изучали срезы плодов, сделанные от руки бритвой и на тотальных препаратах, окрашенных ализарином.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 1,2.

Таблица 1. Результаты изучения эмбриотоксического действия ЭМ ЧЛ на белых беспородных крысах

Дни введения ЭМ ЧЛ	1-7	7-16	1-7	7-16	1-7	7-16	1-16
Доза, мг/кг	737	737	1053	1053	2458	2458	Интактный контроль
Число беременных самок	16	18	19	14	16	16	21
Число желтых тел	149/9,3	178/9,9	179/9,4	132/9,4	142/9,1	150/9,4	203/9,7
Число имплантаций	147/9,2	178/9,9	172/9,1	128/9,1	142/9,1	146/9,1	189/9,0
Число живых плодов	138/8,7	170/9,4	162/8,6	118/8,5	134/8,4	142/8,9	176/8,4
Число резорбций	9/0,6	8/0,5	10/0,5	10/0,7	8/0,5	4/0,3	13/0,6
Предимплантационная смертность, %	1,5	0	3,8	3,0	0	2,7	6,8
Постимплантационная смертность, %	6,1	4,5	5,8	7,8	6,1	2,8	6,8
Показатель общей эмбриональной смертности, %	7,4	4,5	9,5	10,6	6,1	5,3	13,3
Масса плодов, г	2,8±0,10	2,8±0,06	2,8±0,20	2,6±0,02	2,7±0,04	2,8±0,10	2,6±0,06
Размер кранио-каудальный, см	3,0±0,06	3,0±0,03	2,9±0,20	3,1±0,20	3,1±0,02	3,0±0,01	3,0±0,20

Таблица 2. Результаты изучения тератогенного действия ЭМ ЧЛ на белых беспородных крысах

Дни введения ЭМ ЧЛ	1-7	7-16	1-7	7-16	1-7	7-16	Контроль
Доза, мг/кг	737	737	1053	1053	2458	2458	-
Число обследованных плодов (внутренние органы)	40	56	54	40	45	47	62
Плоды с аномалиями, %	2,5	3,5	0	5,0	6,6	6,4	81
Число обследованных плодов (костная система)	98	114	108	78	89	95	115
Плоды с аномалиями, %	24,5	26,3	18,5	12,8	22,5	27,3	26,1

Исследование внутренних органов плодов проводили по модифицированному методу Вильсона [3]. Исследовали состояние челюсти, неба и носовой полости, глазных яблок, головного мозга, гортани, пищевода, трахеи, спинного мозга, сердца, легких, печени, диафрагмы, желудка, кишечника, органов малого таза: почек, внутренних половых органов.

Для изучения скелета плоды фиксировали в 960 спирте, окрашивали ализарином. Плоды с окрашенным скелетом изучали под бинокулярной лупой МБС-10. В позвоночнике фиксировали различные отклонения в центрах ossification.

На выявление аномалий внутренних органов было проанализировано 344 эмбрионов, а костной системы – 699.

Результаты исследований возможных эмбриотоксических действий ЭМ ЧЛ приведены в таблице 1. Установлено, что число мест имплантаций и число живых плодов в группе животных с применением ЭМ ЧЛ соответствовало контрольным показателям. Показатели предимплантационной и постимплантационной смертности также не превышали контрольных цифр. Самый высокий показатель постимплантационной смертности эмбрионов составил 7,8% - при введении средней дозы препарата практически соответствовал контролю – 6,8%. Общий уровень эмбриональной смертности, указывающий на вероятность побочного действия изучаемого препарата, на протяжении всей беременности при разных дозах не превышал контрольных цифр. Самый высокий показатель общей эмбриональной смертности составил 10,6% при средней дозе препарата – 1053 мг/кг при введении на 7-16-ые сутки, т.е. этот показатель не превышал контрольных данных – 13,3%.

Число резорбций, а также масса плодов и их кранио-каудальные размеры соответствовали таковым в контроле.

При оценке тератогенного действия ЭМ ЧЛ на основании микроскопического изучения внутренних органов эмбрионов каких-либо отклонений от контрольных показателей не выявлено (таблица 2).

При исследовании костной системы высокие проценты аномалий (26,3% и 27,3%), выявленные при введении исследуемого препарата в терапевтической и максимальной дозах, не отличались от контроля (26,1%).

Таким образом, результаты исследований эмбриотоксичности и тератогенности экстракционного масла чайного листа свидетельствуют о том, что изучаемый препарат при его пероральном введении белым беспородным крысам в терапевтической дозе (737 мг/кг) не обладает тератогенной и эмбриотоксической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хведелидзе В.Г. Разработка и промышленное освоение новых чайных продуктов. - КГТУ. – Кутаиси: 2004. - С. 52-61.
2. ВФС Грузии №185/96. - Чайный экстракт-концентрат. - 1996.
4. Дыбан А.П. Методы биологии развития. – М.: Наука. – 1974. - С. 299-313.
3. Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимова И.М. //Архив анат., гистол. и эмбриол. – 1974. - N10. - С. 89-100.
5. Котин А.И., Репин В.С. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функции. - М.: 1998. - С. 27.
6. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ. – М.: 2000.
7. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств. - М.: 1992.

SUMMARY

THE STUDY OF THE OIL EXTRACT OF TEA LEAF POSSIBLE TERATOGENIC AND EMBRIOTOXICAL ACTION

Khvedelidze V., Butskhrikidze B., Gordeladze D., Niguriani N., Tsibadze L.

Akaki Tsereteli State University; The centre of scientific national academy of Kutaisi

The aim of the study was the investigation of possible embryotoxic and teratogenic action of small tea leaf oil extract (TLOE) - a new medicinal agent. The study of embryotoxic and teratogenic properties of TLOE was carried on the 20-day's white rat's young (150g-160g) and males (200g-250g).

Experiment included selection of animals and their connubium; definition of the first day of pregnancy; introduction of a drug pregnant female; survey of embryos; processing of embryos, revealing of infringements in an internals and osteal system; statistical processing and comparison of results in relation to the intact control.

The results of examination of tea leaf oil extract show no teratogenic and embriotoxic action in peroral therapeutic dose of 737 mg/kg .

Key words: tea leaf oil extract.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ И ТЕРАТОГЕННОСТИ ЭКСТРАКЦИОННОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ЛИСТА

Хведелидзе В.Г., Буцхрикидзе Б.А., Горделадзе Д.Дж., Нигуриани Н.Г., Цибадзе Л.З.

Государственный университет им. А. Церетели, г. Кутаиси; Кутаисский научный центр АН Грузии

В Кутаисском научном центре и Госуниверситете с помощью трихлорэтилена нами выделен липидный комплекс чайного листа [1,2].

Целью настоящего исследования явилось изучение репродуктивной токсичности экстракционного масла чайного листа - нового лекарственного средства.

Изучение эмбриотоксических и тератогенных свойств экстракционного масла чайного листа (ЭМ ЧЛ) проводилось на 20-дневных крысятах половозрелых самок белых крыс, массой тела 150-160 гр. и самцов массой - 200-250 гр.

Эксперимент включал несколько этапов: подбор животных и их спаривание; определение первого дня беременности; введение изучаемого препарата беременным самкам; забой животных, осмотр эмбрионов; обработка эмбрионов, выявление нарушений во внутренних органах и костной системе; статистическая обработка и сопоставление результатов по отношению к интактному контролю.

При оценке эмбриотоксического действия ЭМ ЧЛ придерживались требований, определяющих значимость и надежность результатов: характер отмеченных нарушений у плодов; уровень дозы изучаемого препарата, при которой проявляется эмбриотоксический эффект; статистическая значимость полученного результата по отношению к контролю.

Для спаривания животных в каждую клетку с 5-ю самцами вечером, на ночь, подсаживали по 7 самок. Утром следующего дня исследовали мазок из влагалища самок. День обнаружения сперматозоидов в мазке у крыс засчитывали как первый день беременности. После этого группы беременных самок формировали в зависимости от доз и сроков введения ЭМ ЧЛ. Препарат вводили самкам перорально с применением зонда. Препарат испытывали в 3-х дозах: те-

рапевтической – 737 мг/кг, средней – 1053 мг/кг и максимальной – 2458 мг/кг. Каждую дозу препарата вводили двум группам беременных самок с 1-х по 7-ые сутки беременности и с 7-х по 16-ые сутки. В каждую группу входили от 16-и до 19-и самок. VII группу составили интактные животные - 21 крыса.

Критериями повреждающего действия ЭМ ЧЛ во время беременности считали гибель эмбрионов, указывающую на эмбриотоксические свойства препарата, аномалии развития плодов (уродств), характеризующие тератогенный эффект.

Для оценки эмбриотоксического действия препарата масла чайного листа подсчитывали количество желтых тел в яичниках, число мест имплантаций и мест резорбций живых и мертвых плодов.

Для вычисления показателя предимплантационной смертности рассчитывали разницу между количеством желтых тел и количеством мест имплантаций, затем определяли процент полученного числа от общего числа желтых тел в яичниках.

Установлено, что число мест имплантаций и число живых плодов в группе животных с применением ЭМ ЧЛ соответствовало контрольным показателям. Показатели предимплантационной и постимплантационной смертности также не превышали контрольных цифр.

Таким образом, результаты исследований эмбриотоксичности и тератогенности экстракционного масла чайного листа свидетельствуют о том, что изучаемый препарат при его пероральном введении белым беспородным крысам в терапевтической дозе (737 мг/кг) не обладает тератогенной и эмбриотоксической активностью.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава

STUDYING OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF HORSE-CHESTNUT LEAVES

Goletiani K., Bashura A., Polovko N., Bashura A., Tsagareishvili G.

National pharmaceutical university of Kharkov, cathedra of cosmetology and aromatology;
Kutateladze Institute of Pharmacochimistry of Academy of Science of Georgia

The dynamics and outlet of the active elements in extracting process of vegetal material depends on technological specifications of the latest, the technologies of the held process and used equipment [2-4,10] It determined the need of stating the physical-chemical and technological specifications of the material during the period of vegetal remedy technology stating process [5-7].

The main technological parameter of the vegetal material is: humidity, weight, bulk weight and volume weight; porosity, fractional void volume, unconfined space of material layer; the coefficient of absorption of material, size and layer of vegetal units and etc. But nowadays it is not enough attention paid towards technological study of vegetal material [1,8,9].

In order to state optimal conditions for extraction of active elements and estrogen, during indicating the technological order, and also for managing estrogen process, we studied some technological specifications of horse-chestnut leafs.

Material and methods. *Indicating of weight.* Nearly 5 g. (exact weighting) of milled material is situated into the 100 ml. volume densimeter, fill with the cleaned water for 2/3 of the volume and keep on the boiling bain-marie for 1,5-2 hours, stirring in order to fully dismiss air from the material. After this the densimeter is cooled to 20°C, and the volume brought to the mark of cleaned water. Afterwards the densimeter is weighted with material and water. Before this is indicated the weight of densimeter with water.

The weight is indicated with the help of following formula:

$$d_w = \frac{p \times d_f}{P + G - F} \text{ g/sm}^3, (1)$$

where P – the weight of absolutely dry milled material; G – weight of densimeter with water, g; F – Weight of densimeter with water and material, g; dw – weight of water, g/sm³ (dw=0,9982g/sm³).

Indicating of the volume weight. Nearly 10 g. (exact weight-

ing) of milled material is quickly deepened into the measuring cylinder with the liquid (clean water) and state volume. According to the difference between volumes in the measuring cylinder, the material volume is stated.

The volume weight is calculated with the help of following formula:

$$d_v = \frac{p_v}{V_v} \text{ g/sm}^3 (2)$$

where P_v – weight of milled material with the natural and given humidity, g; V_v – volume, kept by the material, sm³.

The porosity of material is calculated with the help of the following formula:

$$\Pi_m = \frac{d_w - d_v}{d_w} (3)$$

where d_w – weight of the material, g/sm³; d_v – volume weight of the material, g/sm³.

The fractional void volume is calculated with the help of the following formula:

$$\Pi_l = \frac{d_v - d_b}{d_v} (4)$$

where dv – volume weight of the material, g/sm³; d_b – bulk weight of material, g/sm³.

The unconfined space of the layer is calculated with the help of the following formula:

$$V = \frac{d_v - d_b}{d_v} (5)$$

where d_v – material weight, g/sm³; d_b – bulk weight of the material, g/sm³.

Results and their discussion. The weight presents the ratio of absolute weight milled dry material with the volume of vegetal tissue. The results of stating of the material weight of leafs of horse-chestnut according to the level of milling is presented in table 1.

Table 1. The results of indicating the weight of leafs of horse-chestnut (humidity 3,8%)

The size of leaf fracture units					
+2mm	-2+1mm	-1+0,5mm	-0,5+0,25 mm	-0,25+0,1 mm	-0,1 mm
1,4858±0,0011	1,4901±0,0009	1,4959±0,0010	1,4985±0,0012	1,5008±0,0009	1,5103±0,0011

The volume weight is calculated as a ratio of material weight with a natural or given humidity to its full volume that consists of interstice, cracks and capillaries, filled with air.

The results of stating the volume weight of leafs of horse-chestnut is shown in the table 2.

Table 2. The results of stating the volume weight of leafs of horse-chestnut

The size of leaf fracture units					
+2mm	-2+1mm	-1+0,5mm	-0,5+0,25 mm	-0,25+0,1 mm	-0,1 mm
0,4951±0,0008	1,4980±0,0009	1,5001±0,0012	1,5030±0,0010	1,5061±0,0008	1,5132±0,0007

The bulk weight (d_H) is indicated as a ratio of the weight of milled material with the natural humidity to the full volume kept by the material, that includes interstice of leaf and

free space between them. The results of stating the bulk weight of leafs of horse-chestnut are shown in table 3.

Table 3. The results of stating the bulk weight of leafs of horse-chestnut

The size of leaf fracture units					
+2mm	-2+1mm	-1+0,5mm	-0,5+0,25 mm	-0,25+0,1 mm	-0,1 mm
0,1495±0,0008	0,1498±0,0009	0,1501±0,0012	0,1503±0,0010	0,1506±0,0008	0,1513±0,0007

After indicating the weight, volume and bulk weight we can calculate porosity, fractional void volume and free volume of material layer, and it will give us the opportunity to indicate the needed ratio of material and estrogen.

The fractional void volume of the dry leaf of horse-chestnut, calculated with the formula (4), is 0,7010.

Porosity characterizes the size of free space in the middle of material units and indicates as difference between weight and volume weight and also the general weight.

The free volume of the layer characterizes the relative volume of free space in the unit of the layer of material (free spaces in the middle of units and between them) and is indicated as a ratio of difference between the weight and bulk weight to the general weight.

The porosity of the leaf of the horse-chestnut, calculated according to formula (3) is 0,6642. The fractional void volume of the layer characterizes the size of the free space between the units of vegetative material, is indicated as the ratio of difference between volume and bulk weight.

The free volume of the layer of horse-chestnut, calculated with the formula (5), is 0,8993.

The general technological parameters of horse-chestnut leafs are presented in table 4.

Table 4. The general technological parameters of horse-chestnut leafs

#	The names of technological parameters and their marks	Unit	The result of statement.
1	Humidity (B)	%	3,82±0,05
2	Weight (d_v)	g/sm ³	1,4970±0,0010
3	Volume weight (d_0)	g/sm ³	0,5026±0,0009
4	Bulk weight (d_H)	g/sm ³	0,1503±0,0009
5	Porosity of the material (Πc)	-	0,6643±0,0002
6	The fractional void volume of the layer (ΠIII)	-	0,7010±0,0008
7	Free volume of the layer (V)	-	0,8993±0,0011
8	The coefficient of the water absorbing (KВ)	-	1,79±0,02

The several technological characteristics of leafs of horse-chestnut are studied: weight, bulk and volume weight, porosity, fractional void volume of the material. The results

will be studied during the choice of optimal environment for extraction of active elements.

REFERENCES

1. Ветров П.П., Гарна С.В., Прокопенко С.О. Технологічні параметри рослинної сировини // Фармац. журнал. - 1987. - N3. - С. 52-56.
2. Киселева Т. Конский каштан обыкновенный. - Медпомощь. - 1995. - N8. - С. 54-57.
3. Кисельова Н.П. Розробка складу та технології настойки листя горіха грецького: Автореф. дисс... канд. фармац. наук. - Х.: УкрФА. - 1999. - 16 с.
4. Куцик Р.В., Зузку Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (Aesculus Hippocastanum). Аналитический обзор // Провизор. - 2002. - N4. - С. 28-32.
5. Куцик Р.В., Зузку Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (Aesculus Hippocastanum). Аналитический обзор // Провизор. - 2002. - N6. - С. 27-30.
6. Пересадко І.Г., Половко Н.П. Вивчення вологопоглинання листя горіха грецького та каштану кінського. // Мат. VI національного з'їзду фармацевтів України "Досягнення та перспектива розвитку фармацевтичної галузі України". - Харків: 2005. - С. 763-765.
7. Пономарев Б.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. - М.: "Медицина". - 1976. - 204 с.
8. Половко Н.П., Казакова В.С. Технологічні аспекти створення настойки листя горіха грецького // Вісник фармації. - 1998. - N 2(18). - С. 72-74.
9. Попова Т.П., Литвиненко В. Деякі загальні закономірності екстрагування діючих речовин з лікарської сировини // Фармацевтичний журнал. - 1995. - N51. - С. 4.
10. Черниов М.Ю., Башура А.Г., Хаджай Я., Спиридонов А.В. Застосування препаратів каштану кінського та інших лікарських рослин для ліування судинних закворювань // Фармац. журн. - 1986. - N5. - С. 33-37.

SUMMARY

STUDYING OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF HORSE-CHESTNUT LEAVES

Goletiani K., Bashura A., Polovko N., Bashura A., Tsagareishvili G.

*National pharmaceutical university of Kharkov, cathedra of cosmetology and aromatology;
Kutateladze Institute of Pharmacochimistry of Academy of Science of Georgia*

In order to prepare the new remedy – the tincture of leafs of horse-chestnut, we studied technological parameters of the vegetal material.

With the purpose of definition of optimal conditions of extraction of operating substance from vegetative raw materials, calculation of norm of raw material charge and extractive by development technological regulations, and also for management for pro-

cess of extracting have been studied some technological properties of horse-chestnut. In the course of experimental works, there were specified relative density, bulk weight and volume weight; porosity, free volume of a layer of a raw material, rate of water absorption. The results of studies are used in development of technology of tincture of horse-chestnut leaves.

Key words: horse-chestnut leafs.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИСТЬЕВ КАШТАНА КОНСКОГО

Голетиани К.М., Башура А.Г., Половко Н.П., Башура А.А., Цагарейшвили Г.В.

*Харьковский национальный фармацевтический университет, кафедра косметологии и ароматологии;
Институт фармакохимии АН Грузии, отдел технологии лекарств, Тбилиси*

С целью определения оптимальных условий экстракции действующих веществ из лекарственного растительного сырья, расчета норм расхода сырья и экстрагента при разработке технологического регламента, а также для управления процессом экстрагирования были изучены некоторые технологические особенности листьев каштана конского. В ходе экспериментальных работ определены удельный вес, насыпная

и объемная масса; пористость, порозность, свободный объем слоя сырья; коэффициент водопоглощения. Результаты исследований использованы при разработке технологии настойки листа каштана конского.

Рецензент: д. фарм. н. Г.Е. Деканосидзе

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИСТОЭНЗИМОХИМИЧЕСКАЯ И ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ СКЕЛЕТНОЙ И СЕРДЕЧНОЙ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ ПРИ УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У МОЛОДЫХ КРЫС

Исаев А.Б.

*Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, департамент экспериментальной патологии, Тбилиси;
Азербайджанский государственный медицинский университет им. Н. Нариманова,
кафедра анатомии человека, Баку*

Уровень приспособляемости и выносливости скелетной и сердечной мышечных тканей более отчетливо выявляется на фоне физической нагрузки. Общеизвестно, что физическая нагрузка является не только тренирующим, но, при определенных режимах, также и фактором, приводящим к различным патологическим изменениям. Предел как оптимальной тренировочной физической нагрузки, так и повреждающей зависит не только от режимов нагрузки (длительность, интенсивность), но и от особенностей организма, в частности, возраста и тренированности мышечной системы. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют исчерпывающие данные о сравнительной оценке морфологических, в том числе и гистоэнзимохимических изменений, происходящих в скелетной и сердечной мышечных тканях, в одинаковых экспериментальных условиях. Имеются лишь отдельные работы, затрагивающие узкий круг вопросов [1,2,7,10,14-16].

Целью исследования явился сравнительный анализ ультраструктуры и гистоэнзимохимии икроножной и сердечной мышц молодых особей при умеренной физической нагрузке различной продолжительности.

Материал и методы. Исследование проводилось на белых беспородных крысах-самцах, которые, по схеме возрастной периодизации лабораторных животных [3], были разделены на группы: а) молодые неполовозрелые (20-50 дней, масса 25,0-65,0 гр.) животные и б) молодые половозрелые животные (5-10 месяцев, 120,0-250,0 гр.). Всего использовано 40 крыс, из них 30 составили экспериментальные (по 5 крыс на каждый срок наблюдения) и 10 - контрольные группы. Физическую нагрузку моделировали плаванием крыс в высоком сосуде по 2 часа, 2 раза в неделю в течение 1-го, 3-х и 5-и месяцев, температура воды в сосуде поддерживалась в пределах 30-31⁰С. Во время плавания велось постоянное наблюдение за поведением животных, что позволяло констатировать видимые признаки утомления. Животные забивались на следующий день после окончания опыта во избежание стрессового воздействия, вызванного плаванием.

Для целей электронной микроскопии кусочки размером 1мм³ брались из: 1) икроножной мышцы и 2) ми-

окарда левого желудочка сердца и фиксировались в 2,5% растворе глутаральдегида, затем в 1% буферном растворе осмиевой кислоты в течение 2-х часов (растворы готовились на фосфатном буфере рН=7,3-7,4). Ультратонкие срезы контрастировались цитратом свинца и уранилацетатом. Просмотр и фотографирование материала проводились на электронном микроскопе Tesla BS-500 при ускоряющем напряжении прибора 70 квт.

Гистоэнзимохимически выявлялись следующие окислительно-восстановительные ферменты: связанные с гликолизом - лактатдегидрогеназа (ЛДГ-КФ 1.1.1.27), с циклом Кребса - сукцинатдегидрогеназа (СДГ - КФ 1.3.99.1), с транспортом электронов - никотинамиддинуклеотид и никотинамиддинуклеотид фосфат - НАД и НАДФ - диафоразы. Применялись методы, указанные в руководстве Пирса Е. [6], с некоторыми модификациями концентраций и времени инкубации отдельных реагентов [7]. Общую фосфорилазу и фосфорилазу "А" (активная форма) (К.Ф.А.В.2.4.1.1.) выявляли методом Такеучи и Куриаки. Выявление щелочной фосфатазы (ЩФ-ЕС.3.1.3.1.) осуществлялось методом азосочетания М. Берстона.

Результаты и их обсуждение. В результате воздействия умеренной физической нагрузки в течение одного месяца в сердечной мышце неполовозрелых молодых крыс электронно-микроскопическим методом выявлялся межклеточный отек, в результате которого кардиомиоциты отделены как друг от друга, так и от стенки капилляра. Сарколемма образует дуги (рис. 1), генез которых, как известно, обуславливается субстратной гипоксией [7,9,12]. Саркомеры укорочены, выявляются очаги как чрезмерного мышечного сокращения, так и очаги расслабления миофиламентов.

Гистоэнзимохимически в том же материале выявляется умеренная активность общей и активной фосфорилаз, высокая активность СДГ, НАД и НАДФ- диафораз на фоне снижения активности ЛДГ, в последнем случае зерна формазана отличались неравномерностью размера и распределения по саркоплазме.

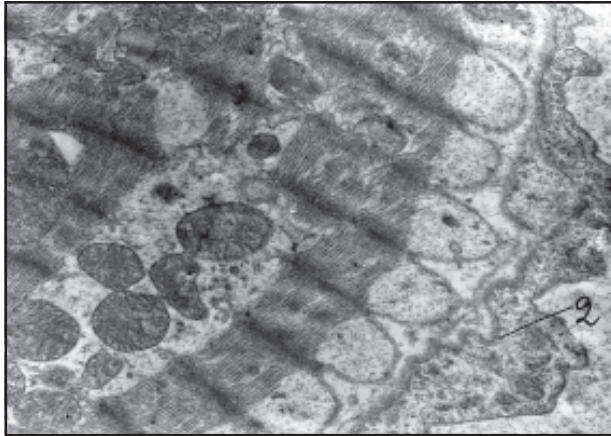


Рис. 1. Миокард неполовозрелых крыс спустя 1 месяц после умеренной физической нагрузки. Выраженные "дуги" сарколеммы (1). Межклеточный и внутриклеточный отек. Эндотелиоцит стенки капилляра (2) x 8000

В икроножной мышце молодых неполовозрелых крыс на этом же сроке наблюдения четко выявлялись следующие изменения. Белые мышечные волокна реагируют, в основном, повышенной гидрофильностью, в результате чего большая часть миофиламентов расчлениена отеочной жидкостью, в особенности, в области I-дисков. В красных мышечных волокнах отмечается очаговое просветление матрикса митохондрий, гомогенизация и фрагментация крист в них.

Гистоэнзимохимически волокна икроножной мышцы проявляют умеренную активность обеих форм фосфоорилаз, высокую активность ЛДГ и низкую – СДГ. В кровеносных сосудах реакция на щелочную фосфатазу (ЩФ) положительна.

Спустя 3 месяца после умеренной физической нагрузки в сердечной мышце неполовозрелых животных отмечается уменьшение межклеточного отека. Одновременно в кардиомиоцитах наблюдается утолщение отдельных миофиламентов, дезориентация крист в большинстве митохондрий. На этом фоне гистохимически определяемая активность общей фосфоорилазы умеренная, активность "А" формы - несколько более низкая, а активность СДГ, НАД- и НАДФ – диафораз высокая, что указывает на усиление аэробных процессов.

В икроножной мышце также наблюдается уменьшение межклеточного отека, расширение просвета отдельных капилляров. Уменьшение гидрофильности проявлялось в красных мышечных волокнах, в белых же волокнах отек вовсе отсутствовал. Ультраструктура свидетельствует об увеличении объема матрикса и мембран митохондрий кардиомиоцитов. Они располагаются цепочками вдоль миофибрилл. На этом фоне выявлялась умеренная активность "А" фосфоорилазы. Умеренная активность ЛДГ проявляется, в основном, в саркоплаз-

ме белых мышечных волокон, в красных волокнах активность ЛДГ более высокая по сравнению с контрольным уровнем (рис. 2). Активность СДГ, НАД- и НАДФ-диафораз – умеренная.

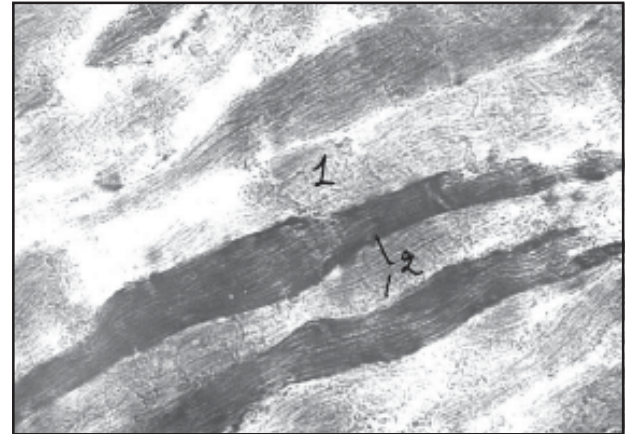


Рис. 2. Икроножная мышца неполовозрелых крыс спустя 3 месяца после умеренной физической нагрузки. Умеренная активность лактатдегидрогеназы в белых мышечных волокнах (1), высокая – в красных (2). Окраска на ЛДГ. X360

В кардиомиоцитах неполовозрелых молодых крыс спустя 5 месяцев умеренной физической нагрузки отмечается скопление рибо- и полисом, множество элементов саркоплазматического ретикулита. Гистоэнзимохимически - умеренная активность обеих форм фосфоорилаз, интенсивная реакция СДГ, НАД- и НАДФ- диафораз, в сочетании с умеренной активностью ЛДГ.

В белых и красных мышечных волокнах икроножной мышцы ультраструктурная картина не отличается от наблюдаемой при трехмесячной нагрузке. Между единичными группами миоцитов встречаются пучки зрелых коллагеновых фибрилл и фибробласты, тесно прилежащие к сарколемме. На фоне снижения активности "А" фосфоорилазы, активность общей фосфоорилазы повышена. Активность СДГ умеренная, выявляется равномерно в белых и красных мышечных волокнах. Активность ЛДГ также умеренная, а активность НАД- и НАДФ- диафораз высокая. В стенках сосудов повышена активность ЩФ.

Изучение сердечной мышцы молодых половозрелых крыс спустя 1 месяц после воздействия умеренной физической нагрузки показало, что количество и толщина микрофиламентов увеличены, зоны чрезмерного сокращения миофибрилл единичны, содержание митохондрий в кардиомиоцитах увеличено, каналы СПР расширены.

Гистоэнзимохимически выявляемая активность как общей, так и активной форм фосфоорилаз высокая, а активность ЛДГ – низкая.

В красных мышечных волокнах икроножной мышцы отек отсутствует, в белых мышечных волокнах – отмечается утолщение миофиламентов. В обоих типах волокон активность фосфорилза, СДГ, НАД- и НАДФ – диафораз - высокая.

Спустя 3 месяца после воздействия умеренной физической нагрузки в ультраструктуре кардиомиоцитов преобладают изменения, свидетельствующие об усилении энергетических и пластических процессов в них, а именно: многочисленные рибосомы, цитогранулы гликогена, крупные митохондрии с плотно упакованными кристами (рис. 3) между миофибриллами. Гистоэнзимохимически выявлялась высокая активность общей и активной “А” форм фосфорилза, умеренная активность СДГ, НАД – и НАДФ – диафораз; соответственно активность ЛДГ - низкая.

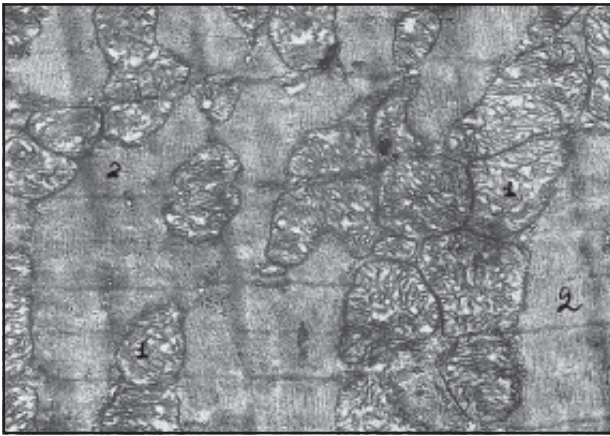


Рис. 3. Миокард неполовозрелых крыс спустя 3 месяца после умеренной физической нагрузки. Большое количество митохондрий с упорядоченными кристами (1), расположенных цепочками между миофибриллами (2) X10000

В икроножной мышце электронномикроскопическим методом исследования выявлялись миофибриллы с признаками гипертрофии, митохондрии располагались цепочками между миофибриллами, вокруг ядра и под сарколеммой, часть из них представляла собой “мега” - формы с просветленным матриксом и длинными, дезориентированными кристами.

Активность обеих форм фосфорилза была умеренной. Также умеренной была активность ЛДГ, тогда как активность СДГ, НАД- и НАДФ- диафораз была очень высокой. В кровеносных сосудах выявлялась высокая активность ЩФ.

Спустя 5 месяцев после умеренной физической нагрузки в кардиомиоцитах митохондрии располагались непрерывной цепочкой вдоль утолщенных миофибрилл, осмиофильные, более грубые Z - пластинки располага-

лись параллельно. Активность обеих форм фосфорилза умеренная; активность ЛДГ – низкая, активность же СДГ, НАД- и НАДФ - диафораз, судя по количеству и размеру зерен формазана - очень высокая.

Электронно-микроскопическая картина икроножной мышцы на этом сроке эксперимента идентична картине, характерной для трехмесячной нагрузки. Активность ферментов: фосфорилза - умеренная, ЛДГ – снижена, а активность СДГ, НАД- и НАДФ-диафораз – высокая.

Анализируя результаты экспериментов, можно предположить следующее: умеренная физическая нагрузка в течение одного месяца в икроножной мышце у крыс неполовозрелого возраста вызывает расширение капилляров, отек сосудистой стенки и плазморрагию, и соответственно, гидрофильность мышечных волокон, что, в первую очередь, отражается на энергетическом аппарате, саркоплазматической сети и, в меньшей степени, на структуре миофибрилл и ядра. Ферментативная активность ЛДГ незначительно повышалась, тогда как активность СДГ, НАД- и НАДФ-диафораз в этот период не менялась. Все это указывает на напряжение энергетического обмена скелетной мышцы у неполовозрелых крыс в ответ на одномесячную физическую нагрузку.

В сердечной мышце первичными были изменения сосудов микроциркуляторного русла в виде набухания и дезинтеграции эндотелиальных клеток, которые, формируя дистрофический фон кардиомиоцитов, способствуют угнетению активности ферментов цикла Кребса и повышению активности ЛДГ, что можно расценить как проявление субстратной гипоксии. Спустя 3 месяца после нагрузки плаванием в ультраструктуре мионов скелетной мышцы, а к 5-му месяцу и кардиомиоцитов имеет место упорядочение структуры митохондрий, что отражается на повышении активности важнейшего фермента цикла Кребса – СДГ, а также НАД- и НАДФ- диафораз и уменьшении активности ЛДГ.

У молодых половозрелых крыс в ответ на одномесячную умеренную физическую нагрузку, в первую очередь, происходит структурная реорганизация митохондрий, которые нередко располагаются группами как в миофибриллярной, так и субсарколеммальной зонах. Процессы внутриклеточной гиперплазии затрагивают цитогранулы гликогена и рибосом, что в итоге обеспечивает прирост объема миофиламентов. В гипертрофированном миокарде крыс после длительного плавания многие исследователи [13, 15] наблюдали новообразование капилляров. В полном соответствии с этим спустя 3-5 месяцев после умеренной физической нагрузки у половозрелых молодых крыс (5-10 месяцев, 120,0-250,0 гр.) наблюдалась перестройка микроциркуляторного русла и активность эндотелия капилляров. Следовательно, гипертрофия миофибрилл обеспечива-

лась интенсификацией функции гистогематического барьера, активностью ядра и митохондрий. Аналогичные результаты были получены в опытах Joyner M.J. [11], который для изучения трансэндотелиального переноса использовал индикацию витальными красителями и показал, что рабочая гиперемия сопровождается достоверным повышением переноса низкомолекулярных веществ. При увеличении объемного кровотока и нарастании гидростатического давления в капиллярах образование микропиноцитозных везикул, по данным автора, ускоряется.

Высокая активность общей и активной форм фосфоорилаз в нашем опыте указывает на усиленное потребление гликогена мышечными клетками. По данным некоторых авторов [8,16], физическая нагрузка в течение 3-х месяцев приводит к росту суммарной активности фосфоорилазы с сохранением более высокого содержания неактивной формы фермента, что обеспечивает интенсивную мышечную деятельность. Однако, синтез гликогена превалировал над его утилизацией, что подтверждается депонированием гликогена в большом количестве в мышечных клетках у животных молодого возраста. Активность ключевых ферментов аэробного дыхания повышалась, активность ЛДГ была низкой. Как справедливо отмечали указанные авторы, метаболизм мышц при адаптации к нагрузкам характеризуется не только количественными, но и качественными изменениями.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что как у половозрелых, так и неполовозрелых животных молодого возраста при умеренной физической нагрузке через 1 месяц в икроножной мышце и миокарде выявляется метаболическая неустойчивость, которая к 3-му месяцу эксперимента снижается до минимума в икроножной мышце, а в сердечной мышце к 5-му месяцу и указывает на хорошую сохранность сократительной функции. Структурно-функциональный комплекс изменений в икроножной мышце и миокарде левого желудочка сердца, развивающийся в ответ на умеренную физическую нагрузку, по своей сути представляет собой проявление структурной адаптации, в основе которой лежит усиление оксидоредуктазной активности мышечной ткани, увеличение размеров и числа митохондрий и крист в них, низкая активность гликолиза и гликогенолиза.

Настоящее исследование дополняет данные, полученные нами [4,5] при использовании новейших анатомических, гистохимических и электронно-микроскопических методов исследования и позволяет объяснить морфологическую перестройку мышечной ткани. Успешное решение указанного вопроса позволит разработать ряд рекомендаций, имеющих прикладное значение для теоретической и практической медицины.

Суммируя вышесказанное можно судить о “тренирующем” эффекте умеренной физической нагрузки для животных молодого возраста. Следовательно, результаты проведенного экспериментального исследования свидетельствуют, что крысы молодого возраста обладают большими потенциальными возможностями адаптации к систематическим умеренным физическим нагрузкам, повышающим выносливость молодого организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валишвили Т.Н. Влияние острой и хронической физической нагрузки на структуру сердечной и скелетной мышц животных: Автреф. дис... канд. мед. наук. - Тб.: 2001. - 45 с.
2. Гогиашвили Л.Э., Цагарели З.Г., Килиптари Н.В. Влияние различных режимов физической нагрузки на ультраструктуру при экспериментальной кардиомиопатии // Georgia Medical News. - 1997. - N (1-2). - С. 3-4.
3. Западнюк В.И. К вопросу о возрастной периодизации лабораторных животных. - Геронтология и гериатрия. - Киев: 1974 - С. 433-438.
4. Исаев А.Б. Влияние хронической физической нагрузки на морфо-функциональные показатели икроножной мышцы крыс // Ж. Здоровье. - 2006. - N4. - С. 126-129.
5. Исаев А.Б. Ультраструктура миокарда крыс при различных режимах физической нагрузки // Биомедицина, Баку. - 2006. - N1. - С. 36-37.
6. Пирс Е. Практическая гистохимия. Пер. с англ. - М.: Изд. Мир. - 1962.
7. Райхлин Окислительно-восстановительные ферменты в опухолях. - М.: 1967.
8. Цагарели З.Г., Джандиери К.Н. Ультраструктурная основа поражения сердца при различных функциональных состояниях. - Сб. тр. Груз. секции науч. совета по эл. микроскопии. - Тб.: 1976. - С. 169-180.
9. Coyle E.F. Physiological activity as a metabolic stressor // Am. J. Clin. Nucl. (USA). - 2000. - N 72(2) (Suppl). - P. 512-20.
10. Garbys J., Koneki J., Shani J. et al. Proteinous amino acids in muscle cytosol of rat's heart after exercise end hypoxia // Receptors channels (England). - 2003. - N 9(5). - P. 301-7.
11. Gielen S., Hambrecht R. Effects of physical training of chronic cardiac insufficiency // MMW Fortschr Med (Germany). - 2005.
12. Joyner M.J. Skeletal and cardiac muscle blood flow // Exerc. Sport Sci. Rec (USA). - 2005. - N 33(1). - P. 1-2.
13. Lennon S.L., Quindry J.C., French J.P. et al. Exercise and myocardial tolerance to ischaemia reperfusion // Acta physiol. Scand (England). - 2004. - N 182(2). - P. 161-9.
14. Overend T.J., Versteegh T.H., Thompson T. et al. Cardiovascular stress associated with concentric and eccentric // Biol. Sci Med Sci (USA). - 2000. - N 55(40). - P. 177-82.
15. Piepoli M.F. Exercise training in heart failure (In process citation) // Curr Cardiol Rep. (USA). - 2005. - N 7(3). - P. 216-22.
16. Rowell L.B. Ideas about control of skeletal and cardiac muscle blood flow: cycles of revision and new vision // J. Appl. Physiol (USA). - 2004. - N 97(1). - P. 984-92.
17. Tagarakis C.V., Bloch W., Hartmann G. et al. Anabolic steroids impair the exercise - induced growth of the cardiac capillary bed // Int. Sports Med (Germany). - 2000. - N 21(6). - P. 412-8.

SUMMARY

COMPARATIVE HISTOENZYMOCHEMICAL AND ELECTRONMICROSCOPICAL ASSESSMENT
OF SKELETAL AND CARDIAC MUSCLE TISSUES UNDER THE CONDITIONS
OF MODERATE REGIMES OF PHYSICAL LOAD IN YOUNG RATS

Isaev A.

*A. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Department Experimental Pathology, Tbilisi;
Azerbaijan State Medical University, Department of human Anatomy, Baku*

Ultrastructure and oxydoreductase activity of gastrocnemius and myocardium muscles were studied in – 22-50 days old and – 5-10 months old white rats. Physical load was modeled by swimming. The investigation was conducted in one, three, and five month's period after physical load.

In gastrocnemius muscle and myocardium in both age animal groups after one month of moderate physical loads prevails the activity of enzymes of anaerobic respiration, which demonstrates the metabolic instability. The processes of tissue respiration disturbance, act as a disconnecter of oxidative phosphorylation.

In gastrocnemius muscle this disturbance decrease after 3 month and in cardiac muscle – after 5 month of swimming.

The complex of changes in myocardium and skeletal muscle indicates on the adaptive reaction of structure (hypertrophia and hyperplasia) and realized as a "trained" effect of systemic physical exercises.

Key words: skeletal muscle, myocardium, physical load, morphology.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИСТОЭНЗИМОХИМИЧЕСКАЯ И ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ СКЕЛЕТНОЙ И СЕРДЕЧНОЙ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ
ПРИ УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У МОЛОДЫХ КРЫС

Исаев А.Б.

*Институт морфологии им. А.Н. Нативили, департамент экспериментальной патологии, Тбилиси;
Азербайджанский государственный медицинский университет им. Н. Нариманова, кафедра анатомии человека, Баку*

Проведен сравнительный анализ ультраструктуры и активности оксидоредуктаз (сукцинатдегидрогеназы, никотинамиддинуклеотиды и никотинамиддинуклеотид фосфат – диафазы, лактатдегидрогеназы, общей и активной "А" формы фосфорилаз, щелочной фосфатазы) в икроножной и сердечной мышцах половозрелых и неполовозрелых молодых особей (крыс) после воздействия умеренной физической нагрузкой (плавание), различной продолжительности (1, 3, 5 месяцев).

В икроножной мышце и миокарде как неполовозрелых (20-50 дней), так и половозрелых (5-10 месяцев) белых беспородных крыс молодого возраста спустя 1 месяц после умеренной физической нагрузки преобладает активность ферментов анаэробного дыхания, свидетельствующая о метабо-

лической неустойчивости, которая в икроножной мышце снижается до минимума к 3-му месяцу эксперимента, а в сердечной мышце – к 5-му месяцу нагрузки и указывает на хорошую сохранность сократительной функции.

Структурно-функциональный комплекс изменений миокарда и скелетной мышц, в ответ на умеренную физическую нагрузку, представляет, по сути, проявление структурной адаптации (гипертрофия и гиперплазия), что свидетельствует о потенциальной возможности приспособления и компенсации функции путем систематических умеренных физических нагрузок, которые к тому же повышают выносливость молодого организма.

Рецензент: д.м.н., проф. Л.Е. Гогиашивили

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ г. КУТАИСИ

Хмелидзе М.Г., Эриашвили В.М., Абуладзе Н.Б., Дугашвили Н.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра социальной и клинической фармации

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают значительный сегмент на фармацевтическом рынке. В клиническую практику они вошли в 80-е годы прошлого столетия и в настоящее время широко используются в терапии.

Лекарственные препараты, относящиеся к группе НПВС, с клинической точки зрения обладают следующими общими фармакологическими свойствами: неспецифичность противовоспалительного действия, т.е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс независимо от его этиологических и нозологических особенностей; противовоспалительное действие сочетается с болеутоляющим и жаропонижающим эффектами; относительно хорошая переносимость обусловлена быстрым их выведением из организма; способность нарушения агрегации тромбоцитов [1,2,5].

Применяют НПВС при системных коллагенозах, миалгиях, радикулитах, бурситах, артритах, подагре и т.д. [3,4,8].

Согласно современной номенклатуре НПВС делятся на нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства: бутилпиразолидины; производные уксусной кислоты и родственные соединения; производные пропионовой кислоты; фенаматы.

При разработке маркетинговой стратегии НПВС учитывается ряд факторов: качество товара; возможность использования невысоких цен; широкий выбор ассортимента товаров; удобство рабочего места фармацевта; предоставление дополнительных услуг; эксклюзивность обслуживания; вежливое обращение с покупателями; компетентная информация о товаре.

Одной из особенностей современного рынка в целом, и НПВС в частности, является нестабильность их ассортимента, что сильно затрудняет положение пользователей, в особенности лиц, страдающих хроническими заболеваниями, которые в течение длительного времени должны принимать определенные препараты. Кроме того, часто меняющийся ассортимент отражается на степени назначения лекарственных средств врачами, которые нередко с опаской относятся к новым медикаментам, не надеясь, что конкретный препарат надолго задержится на рынке.

Целью нашего исследования явилось определить состояние фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных лекарственных средств на территории города Кутаиси, выявить тенденции развития рынка, а также охарактеризовать спрос, предложение и потребление лекарств.

Материал и методы. При помощи опроса нами проведен анализ ассортимента НПВС в следующих аптечных и медицинских учреждениях - фармацевтическая компания "Аверси", ООО "Гиппократе", больницы и аптеки. Материалом исследования служил имеющийся в действительном наличии ассортимент розничных аптек, прайс-листы оптовых фармацевтических предприятий и анкеты, в которых отражен потребительский спрос на лекарственные препараты.

Исследование проводилось с использованием методов фармако-географического и математико-статистического анализа, создающих наиболее точное представление о распространенности и доступности препаратов на территории региона, что позволяет выявить тенденции развития рынка в данном направлении, определить приоритеты при закупке медикаментов, а также соблюсти баланс между ценой и качеством [6,7,9,10].

С целью получения всесторонней информации о рынке НПВС нами был проведен фармако-географический анализ производителей НПВС, находящихся в обращении, т.е. входящих в ассортимент оптовых и розничных аптечных предприятий. Страны-производители импортируемых в Грузию лекарств были сгруппированы нами в четыре мега-зоны: 1) восточно-европейская (Венгрия, Словения, Польша, Чехия, Болгария, Хорватия и др.). 2) западно-европейская (Великобритания, Франция, Германия, Италия, Бельгия, Австрия, Швейцария, Греция и др.). 3) страны СНГ (Россия, Украина, Грузия, Белоруссия) и 4) азиатская (Турция, Индия, Иран, Пакистан).

Результаты и их обсуждение. Опрошенные нами учреждения обслуживают более 500000 человек и всю аптечную сеть региона. Большинство сотрудников учреждений, принимающих участие в опросе, имеют стаж от 10 лет и выше (81,25%), рабочий стаж остальных колеблется в пределах от 5 до 10 лет.

Сотрудникам учреждений с помощью анкеты были заданы вопросы различного характера. Из анализа материала следует, что НПВС чаще приобретают у частных

фармацевтических (64,7%) и зарубежных фирм (23,52%), реже - у отечественных производителей (5,89%) и посреднических фирм (5,89%) (диаграмма 1).

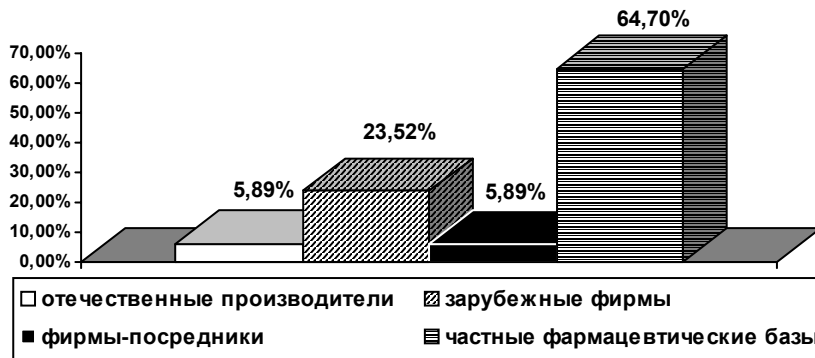


Диаграмма 1. Источники снабжения предприятий

В товарных складах учреждений доля импортных медикаментов (73,75%) превосходит долю медикаментов отечественного производства (26,25%). При розничной продаже медикаменты чаще продаются по рецептам (53,29%), чем без них (40,71%).

О появлении на рынке новых лекарственных средств учреждения получают информацию, в основном, с помощью рекламных проспектов (38,46%) и от рекламных агентов (28,46%), а также посредством рекламы (23,08%). По мнению сотрудников учреждений, на выбор и приобретение новых лекарственных средств больше всего влияют престиж и надежность производителя (72,73%); также существенно в какой стране произведен медикамент (22,73), меньше влияет невозможность приобретения известных аналогов (4,54%) и совершенно не обращается внимания на хорошую аннотацию и привлекательную упаковку (0%) (диаграмма 2).

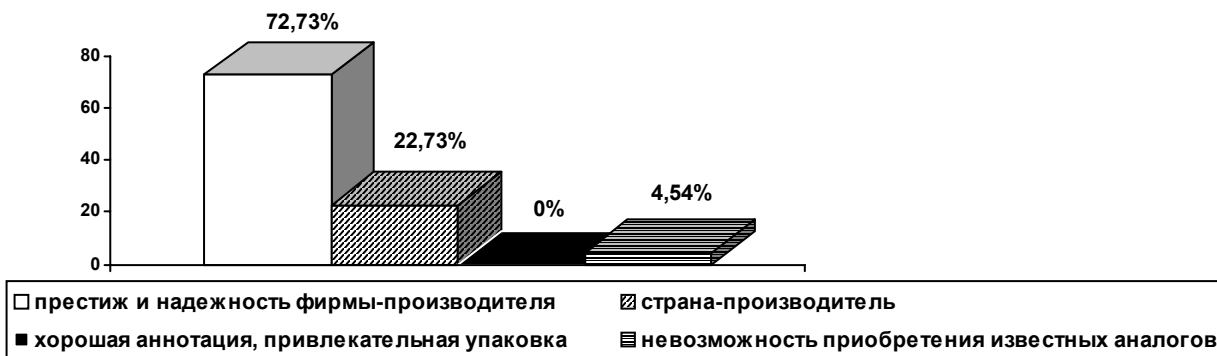


Диаграмма 2. Факторы, влияющие на выбор при покупке новых лекарственных средств (маркетинговое исследование)

Сотрудники аптек считают, что абсолютное большинство покупателей (100%) предпочтение отдают импортным медикаментам. По мнению большинства опрошенных (81,25%), реализация медикаментов характеризуется сезонными колебаниями.

Большинство опрошенных считают, что цены нереальны, в основном, на нимесулид (35%) и мелоксикам (30%), другие (20%) считают, что цены - реальные.

Сотрудники аптечной сети считают, что повысилась потребность на некоторые лекарственные средства, например, на нимесулид (37,5%), мелоксикам (33,3) и напроксен (4,2%). По мнению опрошенных, более стабилен спрос на индометацин (20,0%), парацетамол (18,45%), аспирин (15,38%), ибупрофен и диклофенак (13,85-13.85%) (диаграмма 3).

По мнению специалистов, реализация медикаментов затруднена ввиду недостаточной информированности врачей (52,94%), больных (5,89%), наличия побочных явлений (17,66%), дороговизны медикаментов (11,76%), другие считают, что на все медикаменты спрос стабильный (11,76%) (диаграмма 4).

По мнению руководства учреждений, для улучшения

снабжения требуется больше финансов (31,25%), повышение потребности (25%), улучшение ассортимента (6,25%) и реклама (6,25%). Часть специалистов

(31,25%) отмечают, что проблем в области снабжения не имеется. Все считают (100%), что необходимо государственное регулирование цен.

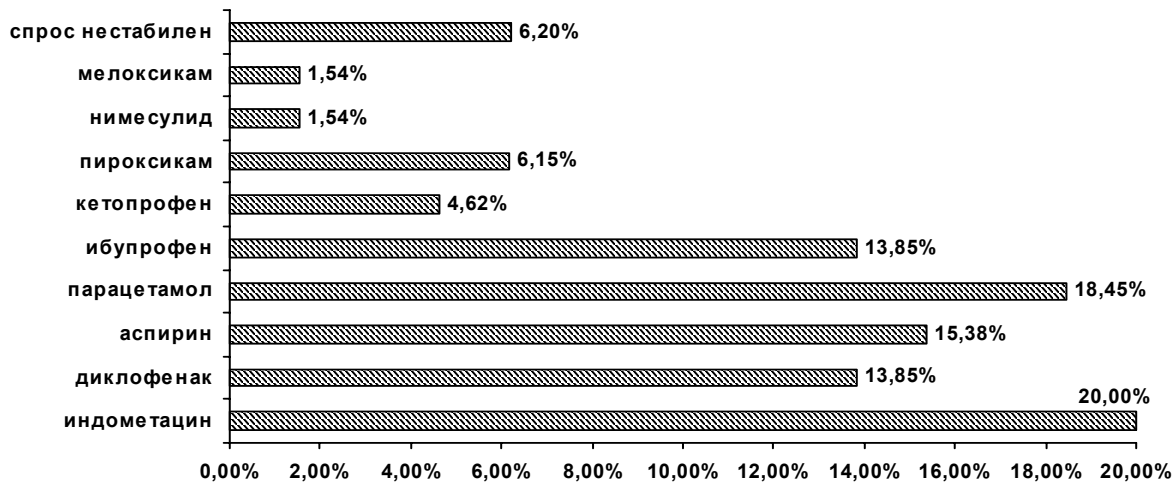


Диаграмма 3. Стабильность роста (маркетинговое исследование)

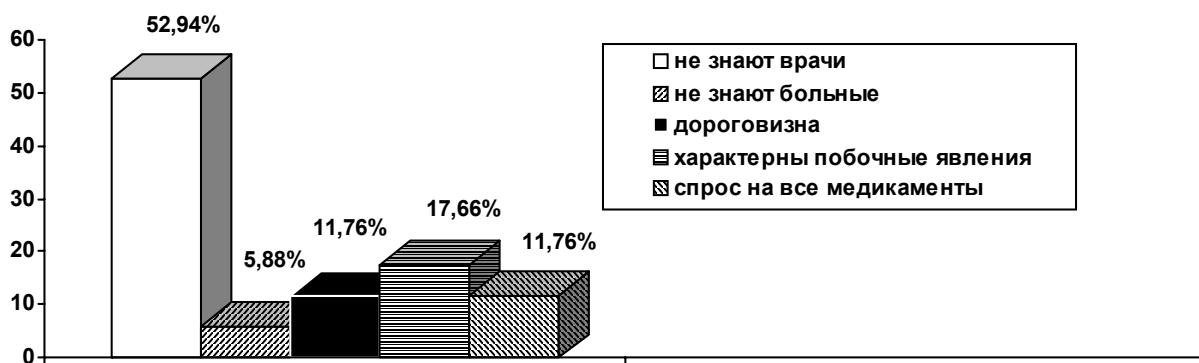


Диаграмма 4. Причины, препятствующие реализации

Потребность с учетом формы медикаментов следующая: в таблетках - 57,9%; ампулах - 23,68%; в виде мазей - 13,16%; свечей - 5,26% (диаграмма 5).

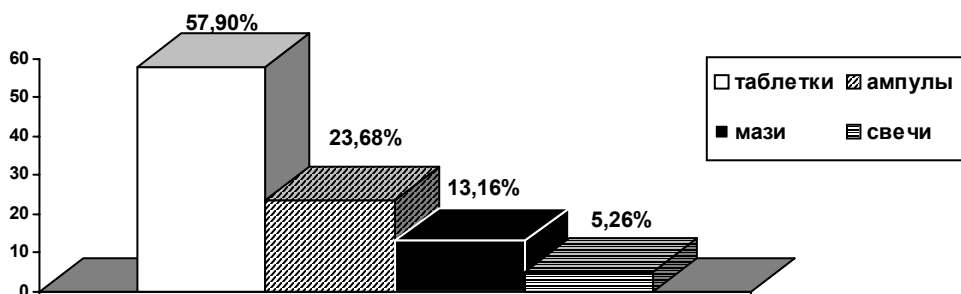


Диаграмма 5. На какую лекарственную форму больше требований (маркетинговое исследование)

Из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств популярны диклофенак (24,15%), индометацин, аспирин и кетопрофен (по 13,79%). Больше всего исследуемые препараты используются для лечения болезней опорно-двигательной системы (65,61%).

В регионе потребность определяется с учетом реализации (56,26%), цен (6,25%), сезонности (12,25%) или совокупности различных данных (25%).

По мнению большинства опрошенных (62,5%), не сле-

дует исключать из эссенциального ассортимента ни одного лекарственного средства; другие считают, что из ассортимента следует исключить мелоксикам (12,5%), нимесулид (12,5%), напроксен (6,25%) и парацетамол (6,25%).

В стационарах чаще используют диклофенак (23,07%), парацетамол (11,54%) и кетопрофен (11,54%). 26,92% считает, что на все медикаменты имеется спрос.

В заключение следует отметить, что, учитывая нестабильную финансово-экономическую ситуацию и наличие, в определенной степени, развитой производственной базы по выпуску отечественных НПВС, необходимо уменьшить зависимость рынка от импорта данных препаратов. Для этого необходимо в ближайшем времени осуществить переход отечественной фармацевтической отрасли на европейские стандарты - GMP при действенной помощи государственных структур. При покупке того или иного препарата больной имеет реальный выбор - приобрести отечественный препарат или НПВС импортного производства, которые значительно дороже, что имеет немаловажное социальное значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреис А. Анкетирование, разработка опросных листов, их роль и значение при проведении рыночных исследований. - Изд. Баланс Бизнес Букс. - 2005. - С. 336.
2. Белошапка В.А., Загорий Г.В., Усенко В.А. Стратегическое управление и маркетинг в практике фармацевтических фирм. - Киев: 2001. - С. 354.
3. Дойль П. Менеджмент: стратегия и тактика. Пер.с англ. - С. П.: Питер. - 1999. - С. 156.
4. Барри Д. Настольная книга по фармацевтическому маркетингу. - Изд.: "Литтерра". - 2005. - С. 170.
5. Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. Клиническая фармакология международной номенклатурой лекарств. Учебник. - М.: Изд-во УДН. - С. 240.
6. Хеиг П., Хеиг Н., Морган К-Э. Маркетинговые исследования на практике. Основные методы исследования рынка. - Изд. "Баланс Бизнес Букс". - 2005. - С. 312.
7. Смит М.С., Коласса Е.М., Перкинс Г. "Фармацевтический маркетинг. Принципы, среда, практика. - Изд. "Литтерра". - 2005. - С. 392.
8. Фармакология в схемах и таблицах. Учебное пособие. Под ред. Рыженко И.М., Деримедведь Л.В. и др. - Харьков: 1999. - С. 9.
9. Фармакорепециптурный справочник педиатра. Под ред. Усова И.Н., Кевра М.К. - Мн.: Высшая школа. - 1990. - С. 58.
10. Thompson A., Strickland A., Strategic Management: Concepts and Cases, Business publications. - Inc. - 1987. - P. 345.

SUMMARY

MARKETING RESEARCH OF INSTEROIDIC ANTIPHLOGISTI MEDICAL CURES IN KUTAISI

Khmelidze M., Eriashvili V., Abuladze N. Dugashvili N.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi State Medical University

Insteroidic antiphlogistic medicines occupies significant segment on pharmacy market. They have been in clinical practice since 1980-es, and are still widely used in treatment of systemic collagenous; myalgia; radiculitis, bursitis, arthritis, podagra and etc.

To display the tendency of market development - the goal of the research - we studied the demand and supply in insteroidic antiphlogistic medicines in Kutaisi. The assortments in retail chemist's shops was studied. We also studied price lists and questionnaires of wholesale pharmacy institutions and requirements for the following medicines: aspirin, paracetamol, in-

dometacin, diclophenak, ketoprofen, naproxen, meloksikam, nimesulid, piroksikam.

The research was conducted by means of pharmaco-geographic and mathematic-statistic methods.

The research showed the need in production of insteroidic antiphlogistic medicines matching the CMP European standards in Georgia to reduce the import of drugs.

Key words: Insteroidic antiphlogistic medicines, mathematic-statistical.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ г. КУТАИСИ

Хмелидзе М.Г., Эриашвили В.М., Абуладзе Н.Б., Дугашвили Н.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра социальной и клинической фармации

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают значительный сегмент на фармацевтическом рынке. В клиническую практику они вошли в 80-е годы про-

шлого столетия и в настоящее время широко используются. Применяют НПВС при системных коллагенозах, миалгиях, радикулитах, бурситах, артритах, подагре и т.д.

Целью нашего исследования явилось определение состояния фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных средств в городе Кутаиси, выявить тенденции развития рынка, а также охарактеризовать спрос, предложение и потребление лекарств.

Материалом исследования служил имеющийся в наличии ассортимент розничных аптек, прайс-листы оптовых фармацевтических предприятий и анкеты, в которых отражен потребительский спрос на следующие медикаменты: аспирин, парацетамол, индометацин, диклофенак, кетопрофен, напроксен, мелоксикам, нимесулид, пироксикам.

Исследование проводилось с применением методов фармако-географического и математико-статистического анализа.

Проведенные исследования показали, что, учитывая нестабильную финансово-экономическую ситуацию и наличие в определенной степени развитой производственной базы по выпуску отечественных НПВ, необходимо уменьшить зависимость рынка от импорта данных препаратов, в ближайшем времени осуществить переход отечественной фармацевтической отрасли на европейские стандарты - GMP при действенной помощи государственных структур.

Рецензент: д. фарм. наук, проф. А.Дж. Бакуридзе

Научная публикация

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАДОНОМ

Тамасидзе А.Г.

Научный центр радиобиологии и радиационной экологии, Тбилиси

Известно, что радиоактивность минеральных вод Цхалтубо обусловлена наличием в них радона [3,5]. При этом лечебный эффект имеют в основном альфа-радиоактивные короткоживущие продукты распада радона, из-за чего лечение радоновыми водами называют альфа-терапией. Следует также отметить, что лечение радоном имеет огромное значение в виду того, что повышает антиоксидантные функции и используется как средство, облегчающее диабет [1,2]. Цхалтубская хлоридно-гидрокарбонатно-сульфатно-магний-кальций-натриевая минеральная вода характеризуется стабильностью и не претерпевает изменений во времени [1].

Целью исследования явилось определение эффективности общего влияния радона на живой организм.

Материал и методы. Объектами исследования являлись добровольцы – 20 женщин в возрасте 20-40 лет с жалобами различного характера (головные боли, повышенная возбудимость, лабильное артериальное давление, ожирение, легкие формы диабета и др.). Объекты были отобраны среди местных жителей. Группа, лечившаяся радоном, принимала процедуру в сауне минеральных вод Цхалтубо; температура воды составляла 40°C, концентрация радона – 37 Вq/m³ [1,2,4]. Контрольную группу составили женщины в том же возрасте с аналогич-

ными жалобами, которых выводили в другую сауну с такой же температурой воды. Пациенты ограничивались посещением сауны при условии жизни в одинаковых условиях – не принимая ванны. Один раз в день на протяжении 40-а минут пациентам проводилась ингаляция через нос в условиях повышенной влажности (приблизительно 90%), на 5-ый и 10-ый дни спустя 2 часа после процедуры проводили биохимический анализ крови.

Количественный анализ свободных аминокислот (СА) в структурах головного мозга выполнялся на автоматическом анализаторе аминокислот AAA-339 - ЧСФР, расчет их соотношений и сравнение проводились с использованием стандартных программ ANOVA в операционной среде "STATISTICA-6" [5].

Результаты и их обсуждение. Биохимический анализ крови выявил количественные изменения аминокислот (таблица), в частности, уменьшение количества аланина, аспарагина, аспарагиновой и глутаминовой кислот, гамма-амино-масляной кислоты (ГАМК), которые участвуют в энергетическом обмене и находятся в тесной связи с циклом Кребса. Как известно из литературы, повышение уровня глюкозы в крови, т.е. гипергликемия, вызывает окислительное дезаминирование ами-

нокислот, за которым следует количественное их уменьшение и повышение концентрации аммиака на 59%. Повышение количества аммиака можно объяснить уменьшением объема кислорода, выделяемого нервными клетками, что влечет за собой нарушение цикла трикарбона или лимонной кислоты и, наконец, нарушение энергетического баланса, вызывающее дефицит макроергов. Утилизация аммиака нарушается и вместе с ним происходит реаминирование соединений аденила – процесс дезаминирования, что препятствует последующему образованию аминокислот. Нарушение дезаминирования аминокислот влечет нарушение утилизации аммиака. Как известно из литературы [6-9],

увеличение содержания аммиака является определяющим фактором повышенной возбудимости, головной боли и др. Отмеченное вызывает у пациентов повышение эмоциональности и активацию нервной системы. Возбуждение симпатической системы в стрессовой ситуации увеличивает секрецию пролактина непосредственно или вследствие подавления дофамина. Таким образом, повышение количества аммиака у пациентов меняет оптимальный диапазон симпатической системы, что проявляется в нарушении деятельности надпочечников, вызывая патологию, которая приводит к гиперинсулинемии, возбуждению центра голода и, как следствие, ожирению [10-13].

Таблица. Показатели количественных изменений аминокислот в крови, (мик.мол/мик.л $M \pm t$ $n=9$)

Аминокислоты	Кровь			Кровь		
	норма	на 5-й день	$\Delta \%/P_{[F]}$	норма	на 10-й день	$\Delta \%/P_{[F]}$
Цистеиновая к-та	0,094±0,0011	0,019±0,0016	-79<0,01	0,025±0,006	0,030±0,008	>0,5
Таурин	3,24±0,25	1,68±0,03	-93<0,01	4,76±0,12	4,58±0,78	>0,5
Аспарагин	1,56±0,10	0,35±0,02	-78<0,01	1,39±0,26	1,81±0,33	-17>0,5
Аспарагиновая к-та	4,29±0,004	2,59±0,060	-65<0,01	3,38±0,055	2,38±0,055	-42<0,01
Серин	0,501±0,03	0,339±0,09	-48<0,01	1,28±0,008	0,769±0,027	-66<0,01
Глютамин+глюта- Миновая к-та	4,11±0,27	2,89±0,34	-42<0,01	5,44±0,34	4,17±0,11	-30<0,01
Глицин	2,23±0,15	1,44±0,018	-55<0,01	1,34±0,12	7,87±0,019	-77<0,01
Аланин	0,908±0,07	0,757±0,008	-20<0,05	0,908±0,038	0,757±0,015	-20<0,01
Тирозин	0,039±0,009	0,123±0,008	-68<0,01	0,071±0,009	0,152±0,007	-53<0,01
Фенилаланин	0,08±0,005	0,061±0,010	-20<0,05	0,056±0,009	0,058±0,002	>0,5
ГАМК	5,01±0,22	3,28±0,11	-53<0,01	2,53±0,18	1,93±0,04	-31<0,01
Лизин	0,274±0,01	0,151±0,004	-81<0,01	0,147±0,008	0,121±0,007	-21<0,05
Изолейцин	0,072±0,01	0,043±0,004	-67<0,01	0,082±0,0082	0,055±0,004	-49<0,01
Аммиак	1,19±0,24	1,33±0,04	-20<0,05	1,31±0,15	1,64±0,04	-20>0,05
Лейцин	0,077±0,01	0,041±0,004	-38<0,01	0,09±0,005	0,074±0,0031	-27<0,01

Результаты проведенного нами исследования позволяют однозначно заключить, что лечение радоном эффективно при профилактике и лечении болезней, обусловленных нездоровым образом жизни, связанных с реакцией пероксидации и понижением статуса иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верниченко А.А., Старко В.В. Контроль качества природных и сточных вод. – Харьков: 1982. - С. 14-20.
2. Граевский Э.Я. Сульфгидрильные группы и радиочувствительность. - М.: Атом. - 1969.
3. Осипова. Ф.Ф., Сметник В.П. // Акуш. и Гинекол. – 2000. - N4. – С. 12-17.
4. Попровский К.И. Биохимический анализ крови. – 1969.
5. Сердюкова А.С., Капитонов Ю.Т. Изотопы радона и продукты их распада в природе. - М.: Атомиздат. - 1975. - С. 70-73.
6. Albert D., Walsh M., Jonik R. Aggression in humans: what is its biological foundation? // Neuroscience. – 1993. - vol. 17. - P. 85-97.

7. Deetjen P. Epidemiology and biological effects of radon In: Radon in der Kur medizin, Eds. Pratzel H, Deetjen P // ISMH, Verlag, Geretsried. – 1997. – P. 32-38.
8. Franks S.A. et al. Insulin action in the normal and polycystic ovary syndrome // Endok. Metab. Clin. Of North America. – 1999. – vol. 28. - N2. – P. 361-378.
9. Gallineli A., Matteo M, Volpe A., Faechinetti F.J. Aggression in humans: what is its biological foundation? // Neuroscience. – 2000. – vol. 73. - N4. – P. 812-816.
10. Mefford I.N., Jurik S.I. et al. // Meth. Biol. Amin. Res. (Parvez et al.,eds). – 1983. – P. 101-112.
11. Mitsunobu F., Yamaoka K., Hanamoto K., Kojima S., Hosaki Y., Ashida K., Sugita K., Tanizaki Y. Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon and thermal therapy for bronchial asthma // J. Radiat. Res. – 2003. – vol. 44. - P. 95-99.
12. Takaahashi M., Kojima S., Yamaoka K., Niki E. Prevention of type I diabetes by low-dose g-irradiation in NOD mice // Radiat. Res. - 2000. - vol. 154. - P. 680-685.
13. Yamaoka K., Komoto Y., Suzuka I., Edamatsu R., Mori A. Effects of radon inhalation on biological function- Lipid peroxide, SOD activity and membrane fluidity- Arch // Biochem. Biophys. - 1993. - vol. 302. - P. 37-41.

SUMMARY

BIOCHEMICAL RESULTS OF RADON TREATMENT

Tamasidze A.

Scientific center of radiobiology and radiation ecology

Tskaltubo mineral waters have curative value due to radon in it. As biochemical data evidence the quantitative changes of amino acids in blood and disorder in deamination of amino acids lead to disorder in ammonia utilization. As it is known from literature, increase of ammonia is the determining factor of rising of excitability, a headache, and etc. causing the increase of emotionality and activation of nervous system. Agitation of sympathetic system due to stress increases secretion of prolactin directly or via dopamine suppression. Consequently amount of ammonia is increased and optimal range of sympathetic system is

changed; the impact on adrenal glands leads to the pathology of hypothalamus-hypophysis system – hyperprolactinemia, hyperinsulinemia, excitement of centre of hunger, obesity.

Analysis of experimental data proves the blocking effect of radon treatment on the development of life style illnesses; which are connected with the reaction of reoxidation and lowering of the immune system.

Key words: radon, mineral waters, amino acids.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАДОНОМ

Тамасидзе А.Г.

Научный центр радиобиологии и радиационной экологии

Известно, что минеральные воды Цхалтубо имеют огромное лечебное значение, обусловленное наличием в них радона. Биохимические исследования показали количественные изменения аминокислот в крови; дезаминирование вызывает нарушение утилизации аммиака. Как известно из литературы, увеличение содержания аммиака является определяющим фактором повышенной возбудимости, головной боли, что вызывает у пациентов повышенную эмоциональность и активацию нервной системы. Возбуждение симпатической системы в стрессовой ситуации увеличивает секрецию пролактина непосредственно или подавлением дофамина. Таким образом, у пациентов повышается количество аммиака, что ме-

няет оптимальный диапазон симпатической системы, влияя на деятельность надпочечников, а последнее является причиной развития патологии.

Анализ проведенных исследований позволяет однозначно заключить, что лечение радоном эффективно при профилактике и лечении болезней, обусловленных неправильным образом жизни, связанных с реакцией пероксидации и понижением статуса иммунной системы.

Рецензент: д.б.н., проф. Б.С. Гугушвили

* * *