

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 1 (154), 2008

**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 реферируются 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, Зураб Кеванишвили,
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, Zurab Kevanishvili, 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 შედეგების 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:

Кипшидзе Н.Н., Зубиашвили Т.Г., Чагунава К.Р. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ХАРТИЛ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИЗОЛИРОВАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	7
Цинамдзгвришвили Б.В., Трапаидзе Д.Д., Лоладзе Н.В., Рехвиашвили А.И. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНЕРИКОВ АМЛОДИПИНА (АДИПИН, НОРМОДИПИН) И НОРВАСКА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ	14
Мамацашвили М.Д., Мдивани И.Т. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА 3о-20 ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	18
Ахвледиани Р.З., Могилевский А.Л., Контант С. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОБРАТИМОЙ ЗАДНЕЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ	22
Ломтадзе И.Л., Вирсаладзе Д.К., Коплагадзе М.Г., Микашавидзе Т.Т. СВЯЗЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ	26
Ломтадзе И.Л., Вирсаладзе Д.К., Коплагадзе М.Г., Джанберидзе К.Ш. ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ УРОВНЕЙ ЭНДОГЕННОГО И ЭКЗОГЕННОГО ИНСУЛИНА НА ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ	29
Мамамтавришвили Н.Д., Саникидзе Т.В., Павлиашвили Н.С., Квирквелиа А.А., Нарсия Э.В. «МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ» ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	33
Ивериели М.Б., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.Б. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ХОЛИСАЛ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА	36
Mskhiladze L., Kutchukhidze J., Chincharadze D., Delmas F., Elias R., Favel A. IN VITRO ANTIFUNGAL AND ANTILEISHMANIAL ACTIVITIES OF STEROIDAL SAPONINS FROM ALLIUM LEUCANTHUM S. KOCH A CAUCASIAN ENDEMIC SPECIES	39
Бакуридзе А.Д., Шенгелия Д.Г., Курдиани Н.Г., Микаия Г.А., Каранадзе Н.А. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ДАВИКОЛА И ЕЕ СТАНДАРТИЗАЦИЯ	43
Schick S., Gvinianidze K., Tsereteli D., Novotny T., Hammond K. PILOT STUDY OF COMPLIANCE WITH HEALTHCARE FACILITY SMOKING LAWS IN GEORGIA	47
Gogberashvili K., Didebulidze K., Ubiria I., Uberi E., Chkuaseli N. THE INTERMITTENT AND PROLONGED MATERNAL SEPARATION AFFECTS BEHAVIORAL REACTIONS IN RAT PUPS	53

НАУКА

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ХАРТИЛ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИЗОЛИРОВАННОЙ
СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Кипшидзе Н.Н., Зубиашвили Т.Г., Чагунава К.Р.

Национальный центр терапии; НИИ экспериментальной и клинической терапии, Тбилиси

В последние годы интерес к состоянию здоровья пожилых людей и качеству их жизни значительно возрос, что в экономически развитых странах прежде всего связано с быстрым ростом числа пожилых людей по сравнению с общей численностью населения. Причем особое внимание уделяется сердечно-сосудистой патологии, которая у этой возрастной категории пациентов является основной причиной смерти. Именно поэтому гериатрические аспекты артериальной гипертензии (АГ) интенсивно изучаются и многие представления о подходах к терапии АГ у пожилых больных пересматриваются [4,7].

У этой группы пациентов значимое место в структуре АГ занимает изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ). Этот термин используется для характеристики всех больных с систолическим артериальным давлением (САД), равным или превышающим 140 мм рт.ст. и диастолическим артериальным давлением (ДАД) – меньше 90 мм рт.ст.

Повышение САД с возрастом раньше рассматривалось как нормальный физиологический процесс, отражающий старение. Возраст предлагалось учитывать при расчете нормального САД ($100 + \text{возраст}$). Не так давно снижение АД до нормальных значений у пожилых людей считалось нежелательным и даже вредным, если оно не превышало критических значений (больше 200/120 мм рт.ст.). Однако, эпидемиологические исследования последних лет [5,17,27] продемонстрировали зависимость сердечно-сосудистого риска не только от ДАД, но и от САД. Имеются данные о том, что повышение САД имеет большее значение для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений, чем повышение ДАД [26,27,29]. Динамику представлений о значимости САД и ДАД отражают международные рекомендации по диагностике и лечению АГ. Например, в классификации Объединенного Национального Комитета США 1985 г. (ОНК IV) САД отсутствует среди критериев оценки тяжести АГ, в 1993 г. (ОНК V) появляется на второй позиции после ДАД и лишь в 1997 г. (ОНК VI) и 1999 г. (рекомендации ВОЗ и Международного Общества по АГ) занимает равное с ДАД место [15,24,25,29,30].

Соответственно, только с этого времени стадию или степень гипертензии оценивают в равной мере на основании повышения САД и/или ДАД (учитывая более высокий показатель). Закономерным результатом существующих представлений было занижение распространенности АГ и отсутствие данных об оптимальном значении САД, которого следует добиваться при лечении гипертензии [15,21]. Данные исследований NHANES II и HOT [9,13] показали, что антигипертензивная терапия приводит к снижению САД < 140 мм рт.ст. в 1,5-3 раза реже, чем ДАД < 90 мм рт.ст. независимо от возраста и пола; таким образом, было опровергнуто еще одно распространенное заблуждение о более легкой и частой коррекции САД [3,8,20]. К сожалению, сегодня можно констатировать, что, несмотря на усиленную популяризацию современных представлений о диагностике, прогнозе и лечении ИСАГ, они по сей день не стали достоянием всех врачей, что не может не отражаться на результатах контроля за АД у пожилых пациентов. Данные, полученные в ходе проведения российской научно-практической программы АРГУС, показали, что о возрастной динамике САД информированы только 61,2% врачей, о динамике ДАД – 36%, о диагнозе ИСАГ – 53,2%.

АГ наблюдается у 30-70% лиц старших возрастных групп [1]. У лиц старше 65-и лет АГ встречается в 50% случаев и приблизительно в 2/3 случаев диагностируется ИСАГ [2]. Согласно программе АРГУС, ИСАГ встречается в 56% случаев в возрасте старше 55-и лет. В исследовании NHAMES III доля ИСАГ в возрасте 45-54 года составляла 24%, 55-64 года – 47%, 65-74 года – 66% и выше 75 лет – 73%. По данным Фрамингемского исследования у лиц старше 60-и лет ИСАГ составляет 65-75% от всех случаев АГ. Фрамингемское исследование свидетельствует о более существенном вкладе САД в степень общего сердечно-сосудистого риска уже в возрастной группе 35-64 года и риска инфаркта миокарда после 45-и лет [10,17,18,23].

Согласно рекомендациям ВОЗ (1999) и ВНОК (2001), Американского Общества по изучению АГ (1999) под ИСАГ понимают повышение уровня САД до 140 мм рт. ст. и выше, при ДАД менее 90 мм рт. ст. При этом ИСАГ рассматривают как один из вариантов эссенциальной АГ [2,6,10,11].

Показатель распространенности ИСАГ увеличивается с возрастом, превышая 40% у больных старше 60-и лет. ИСАГ встречается у 1/3 американцев старше 70-и лет. Наиболее характерно развитие ИСАГ у женщин, лиц с избыточным весом и больных сахарным диабетом. Неоспорима роль ИСАГ как фактора риска развития осложнений, инвалидизации и смертности [1,3,7,16,18,21].

Нередко повышение АД сочетается с метаболическими нарушениями (дислипидемией, сахарным диабетом, подагрой). У пожилых людей нередко обнаруживается повышение ночной экскреции натрия. Обсуждается связь никтурии и гипертонии у пожилых людей с дефектом обмена оксида азота и нарушением функции почек [6,12,20,24].

Важность выделения проблемы ИСАГ связана с тем, что повышение САД, в том числе изолированное, является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых, церебральных осложнений и хронической почечной недостаточности. Исходя из вышеизложенного, доминирующее еще совсем недавно мнение о САД как о проявлении возрастной нормы является серьезной ошибкой и имеет для больного самые серьезные последствия [22,24,26].

Повышение как САД, так и ДАД равнозначно является фактором риска развития всех осложнений АГ, поэтому необходимо добиваться их полной нормализации [13,15]. Следует помнить, что риск развития ишемической болезни сердца, мозгового инсульта и почечной недостаточности увеличивается больше при прогрессивном повышении САД, чем ДАД [27]. Установлено, что ИСАГ увеличивает смертность от сердечно-сосудистой патологии от 2 до 5 раз, а общую смертность - на 51% по сравнению с таковой у лиц, имеющих нормальные показатели АД [18,22]. Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что САД является важнейшим фактором риска, определяющим прогноз в отношении развития инсульта, хронической сердечной и хронической почечной недостаточности [16,18,27].

Особый интерес представляют результаты трех плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены больные с САД более 160 мм рт. ст. и ДАД менее 90 или 95 мм рт.ст. В исследовании SHEP, в результате лечения лиц выше 72-х лет с ИСАГ хлорталидомом, выявлено статистически значимое снижение частоты инсульта на 36%, инфаркта миокарда - на 33%, всех сердечно-сосудистых осложнений - на 32% [25].

В исследовании Syst-Eur лечение больных ИСАГ проводили в течение 2-х лет с помощью нитрендипина, аналаприла и диуретика, в результате чего отмечалось

снижение частоты инсульта на 42%, всех сердечных осложнений - на 26% и всех сердечно-сосудистых осложнений - на 31% [6,10,11].

В исследовании Syst-China в результате лечения больных ИСАГ антагонистом кальция отмечалось снижение частоты инсульта на 38%, сердечно-сосудистых осложнений - на 37%, общей смертности - на 39% [19]. По данным мета-анализа некоторых исследований [5,6], антигипертензивная терапия у больных ИСАГ приводит к снижению общей смертности на 17% и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний - на 25% по сравнению с плацебо. Отмечено статистически значимое уменьшение риска сердечных осложнений независимо от снижения ДАД, что важно для опровержения гипотезы о J-образной зависимости между уровнем ДАД и величиной сердечно-сосудистого риска [6,14].

Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости снижения САД для уменьшения риска осложнений у пожилых больных ИСАГ. Необходимость выявления и лечения того или иного состояния определяется следующими факторами: широкая распространенность, высокий риск, эффективность и хорошая переносимость лечебных мер, направленных на коррекцию [11,19].

Целью исследования явилось определение эффективности препарата хартил в суточной дозе 5-10 мг у больных изолированной систолической артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста.

Материал и методы. Материалом для настоящего исследования послужили результаты обследования и лечения гериатрических больных, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в НИИ экспериментальной и клинической терапии Грузии в течение 6-и месяцев. В исследование были включены 32 больных, как мужчины (37,5% мужчин -12 больных), так женщины (62,5% женщин -20 больных) пожилого (60-74 лет) и старческого (75-89 лет) возраста, у которых была верифицирована ИСАГ. Средний возраст больных составил $72,5 \pm 6,4$ лет. Давность заболевания колебалась в пределах от 2 до 8 лет. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $25 \pm 3,4$ кг/м². Пациентам назначался хартил (рамиприл, “Эгис”, Венгрия) в дозе 1 таблетка (5 мг) в сутки. Через месяц у пациентов, не отвечающих на лечение, доза удваивалась. Общая продолжительность терапии составила 6 месяцев.

Протокол исследования предусматривал проведение следующих клинико-инструментальных методов:

1. Измерение АД методом Короткова трижды в положении сидя.
2. Электрокардиографическое исследование.
3. Суточное мониторирование АД, которое проводи-

лось на портативном аппарате HolCARD CR-07 (Польша). В дневное время (6-22 ч.) измерения производились каждые 30 мин., в ночное время (22-6 ч.) каждые 60 мин. Анализировались следующие показатели: средние значения систолического, диастолического АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) в дневные и ночные часы; индекс времени гипертензии (ИВ) определялся по проценту времени, в течение которого АД превышало в дневные часы 140/90 мм рт.ст., в ночные часы - 120/70 мм рт.ст.; суточный индекс (СИ) рассчитывался по формуле:

$$\text{СИ САД} = (\text{САД}_д - \text{САД}_н) \times 100\% / \text{САД}_д$$
$$\text{СИ ДАД} = (\text{ДАД}_д - \text{ДАД}_н) \times 100\% / \text{ДАД}_д$$

где САД_д - среднее дневное САД; САД_н - среднее ночное САД; ДАД_д - среднее дневное ДАД; ДАД_н - среднее ночное ДАД.

Выделяли следующие типы кривых: дипперы - пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых СИ составляет 10-20%; нон-дипперы - пациенты с недостаточным ночным снижением АД, у которых СИ меньше 10%; найт-пикеры - пациенты у которых ночные значения АД превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения; овер-дипперы - пациенты с чрезмерным ночным снижением АД, у которых СИ превышает 20%.

4. Эхокардиографическое исследование, которое проводили на приборе Toshiba-SSH 140 по стандартной методике. Определяли конечные диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Для расчета конечного диастолического и систолического объемов (КДО и КСО) ЛЖ использовался метод Teichholz, вычислялась фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Индекс относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ определялся по формуле Devereux R. [30]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ИММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле Dubois D.

На основании ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие геометрические типы ЛЖ: нормальную геометрию - ИММЛЖ $\leq N$, ОТС $< 0,45$; концентрическое ремоделирование - ИММЛЖ $\leq N$, ОТС $\geq 0,45$; концентрическую гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) - ИММЛЖ $> N$, ОТС $\geq 0,45$ и эксцентрическую ГЛЖ - ИММЛЖ $> N$, ОТС $< 0,45$. В качестве верхней границы ИММЛЖ использовались значения, полученные Simone G.De: 104г/см² - для женщин и 117г/см² - для мужчин.

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по результатам исследования трансмитрального диастоличес-

кого кровотока в импульсном режиме. Определяли отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А); время изоволюметрического расслабления (ВИР) ЛЖ.

5. Ультразвуковая и доплерографическая оценка эндотелиальной функции плечевой артерии. Изучалась эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии.

Функцию эндотелия оценивали с помощью доплерометрического измерения диаметра плечевой артерии в покое и во время пробы с реактивной гиперемией [31]. Изменения диаметра плечевой артерии выражали в процентах по отношению к исходной величине (D%). Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии более чем 8-10% от исходного диаметра; меньшее ее значение, или вазоконстрикция считаются патологическими [32].

6. Лабораторное обследование включало определение в крови уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), креатинина, билирубина, глюкозы.

Все инструментальные и лабораторные исследования выполняли исходно, через 3 и 6 месяцев терапии. Результаты исследований регистрировались в индивидуальной карте больного.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2002. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M среднее, m стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовались критерий t Стьюдента для парных данных, а также непараметрический критерий W Вилкинсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исходное клиническое САД составило $185,3 \pm 2,3$ мм рт.ст., ДАД - $78,4 \pm 5,6$ мм рт.ст., ЧСС - $74,7 \pm 4,6$ уд/мин. Первые 3 месяца лечения хартилом показали, что число респондеров (пациенты, у которых в результате лечения было отмечено снижение САД на 20 мм рт.ст. и более) составило 87,5% больных (28 пациентов), а к 6-му месяцу уже 93,8% больных (30 пациентов). К 3-му месяцу терапии у 43,75% больных (14 пациентов) удалось достигнуть целевого уровня АД (140/80 мм рт.ст.), а к 6-му месяцу уже 75% больных (24 пациента) имели нормальные значения АД. При этом только у 25% больных (8 пациентов) доза хартила была удвоена спустя 3 месяца терапии.

К 3-му месяцу терапии клиническое САД составило 157,7±9,7 мм рт.ст. (снижение на 27,6±5,1 мм рт.ст. - составило 15%, p<0,001), к 6-му месяцу 135,8±3,6 (снижение на 49,5±4,6 мм рт.ст. - составило 26,7%; p<0,001), ДАД – соответственно 76,7±7,2 (снижение на 1,7±1,2 мм рт.ст. составило 2,2%; p<0,001), и 71,8±6,1 (снижение на 6,6±1,3 мм рт. ст. составило 8,4%; p<0,001).

Высокая гипотензивная эффективность хартила выявлена и при суточном мониторинговании АД (таблица). По данным суточного мониторингования к 3-му месяцу терапии среднесуточное значение САД₂₄ составило 150,3±5,7 мм рт.ст. (снижение на 15,1±3,2 мм рт.ст.

- составило 9,1%, p<0,001), к 6-му месяцу 138,6±3,4 (снижение на 26,7±5,5 мм рт.ст. - составило 16%; p<0,001), ДАД – соответственно 69,6±6,3 (снижение на 2,1±1,1 мм рт.ст. составило 2,8 %; p<0,05), и 65,6±8,1 (снижение на 6,1±2,3 мм рт. ст. составило 7,7%; p<0,001). При этом достоверных изменений ЧСС не отмечено – 74,3±7,2 и 72,3±6,4 уд/мин.

К 3-му месяцу терапии происходило снижение не только среднедневных и средненочных значений САД₂₄ и ДАД₂₄, но также значительное уменьшение ИВ гипертензии (p<0,05). К 6-му месяцу лечения наблюдалось дальнейшее уменьшение ИВ гипертензии (p<0,001)(таблица).

Таблица. Результаты лечения больных хартилом в процессе проведенного лечения

Показатели	До лечения	Спустя 3 месяца после лечения	Δ%	Спустя 6 месяцев после лечения	Δ%
САД ₂₄ , мм рт. ст.	165,3±5,2	150,3±5,7**	-9,1	138,6±3,4**	-16
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	71,7±5,3	69,6±6,3*	-2,8	65,6±8,1**	-7,7
ЧСС ₂₄	74,7±4,6	74,3±7,2		72,3±6,4	
ИВ САД ₂₄ , %	59,1±2,6	45,7±3,2*	-22,4	39,3±4,2**	-33,4
ИВ ДАД ₂₄ , %	87,3±5,4	55,8±4,4*	-36	44,7±4,2**	- 48,7
СИ САД, %	7,6±7,4	8,8±4,3		9,7±2,2	
СИ ДАД, %	8,9±2,2	9,1±2,3		9,8±5,3	
ПД ₂₄ , мм рт. ст.	87,3±2,4	85,5±4,4*	-2,2	80,7±6,2**	-7,5
КДР, мм	55,4±0,6	53,2±0,4	-3,8	51,2±0,9*	-7,7
КСР, мм	38,6±1,1	37,1±0,7	-3,7	36,4±0,2*	-5,7
ФВ, %	49,2±0,7	52,4±1,8	+6,4	55,1±1,5	+11,8
ТЗСЛЖ, мм	11,7±0,3	10,9±0,3	-6,3	10,5±0,4*	-9,7
ТМЖП, мм	12,7±0,3	11,8±0,4	-7,1	10,9±0,3*	-14,1
ММЛЖ, гр	245,7±9,8	230,6±7,8	-6,2	216,3±5,6*	-11,7
ИММЛЖ, гр/м ²	138,9±4,5	131,6±6,1	-5,3	123,3±5,8*	-11,4
Е/А	0,7±0,02	0,8±0,03	+14,2	0,9±0,05*	+28,7
Прирост ДПА	5,7±0,2	7,8±0,3*	+36,9	8,3±0,5*	+45,5
ХС	197,6±3,4	193,8±7,5		193,8±7,5	
ХСЛПНП	111,5±2,6	109,5±2,2		103,3±1,8	
ХСЛВП	32,7±3,4	38,1±1,8		41,6±2,2	
ТГ	134,5±2,8	131,5±2,4		130,6±1,7	
Глюкоза	107,7±7,3	106,9±5,8		106,2±7,2	
Креатинин	0,9±0,03	0,9±0,05		0,8±0,7	

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

В процессе 6-месячного лечения хартилом была отмечена положительная динамика суточных профилей АД: произошло увеличение количества пациентов с суточной кривой дипперы (исходно - 33%, спустя 6 месяцев - 46%) за счет уменьшения нон-дипперов (исходно - 46%, спустя 6 месяцев - 38%) и найт-пикеров (исходно - 21%, спустя 6 месяцев - 16%).

Гипотензивная эффективность хартила сопровождалась его положительным влиянием на ремоделирование сердца. Уменьшение КСР ЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ наблюдалось уже к 3-му месяцу и приобретало досто-

верность к 6-му месяцу лечения. Параллельно уменьшалось КСО ЛЖ. Уменьшение КДР и КДО ЛЖ было отмечено к 6-му месяцу терапии. При этом происходило достоверное уменьшение ММЛЖ и ИММЛЖ, к 6-му месяцу оно составило соответственно 11,8% (p<0,05) и 11,2% (p<0,05). Изменения показателей систолической и диастолической функций носили недостоверный характер.

Высокое пульсовое давление (ПД) относят к независимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и среди других факторов ему придают важное значе-

ние в определении прогноза при АГ. По нашим данным, хартил не только эффективный антигипертензивный препарат, но он также снижает ПД, в процессе лечения к 3-му месяцу терапии ПД составило $85,5 \pm 4,4$ мм рт.ст. (снижение на $1,7 \pm 3,1$ мм рт.ст. - составило 2,2%, $p < 0,05$), к 6-му месяцу $80,7 \pm 6,2$ мм рт.ст. (снижение на $6,7 \pm 4,6$ мм рт.ст. составило 7,5%; $p < 0,001$).

Исходно 4 (12,5%) больных ИСАГ имели нормальную геометрию ЛЖ, у 6-и (18,7%) отмечалось концентрическое ремоделирование, у 10-и (31,3%) - концентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), у 12-и больных (37,5%) - эксцентрическая ГЛЖ. Уже к 3-му месяцу терапии хартилом число пациентов с нормальной геометрией ЛЖ увеличилось до 5-и (16%), несколько повысился также процент концентрического ремоделирования ЛЖ - 7 (22%) больных, при этом уменьшилось количество пациентов как с концентрической ГЛЖ - 9 (28%) больных, так и с эксцентрической ГЛЖ - 11 (34%) больных. Терапия хартилом в течение 6-и месяцев привела к увеличению числа пациентов с нормальной геометрией ЛЖ до 6-и (18%) и концентрическим ремоделированием ЛЖ - 8 (25%) больных, при этом, с эксцентрической ГЛЖ - до 10-и (31,3%) больных.

Показатели диастолической функции ЛЖ улучшились: отношение E/A увеличилось на 28,7% ($p < 0,05$).

В процессе лечения хартилом отмечена положительная динамика со стороны эндотелиальной функции. Уже к 3-му месяцу терапии наблюдалось увеличение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (прирост диаметра плечевой артерии) с $5,7 \pm 0,2\%$ до $7,8 \pm 0,3\%$ (на 36,9%, $p < 0,05$), к 6-му месяцу терапии 8,30,5% (увеличение на 45,5% $p < 0,05$). При этом, к концу терапии количество больных АГ с нормальной эндотелиальной функцией возросло с 8-и (25%) до 17-и (53%) больных.

При анализе лабораторных показателей была отмечена метаболическая нейтральность хартила у пациентов ИСАГ (таблица) в процессе 6-месячного лечения.

Данное исследование продемонстрировало не только высокую антигипертензивную эффективность и метаболическую нейтральность хартила, но и его отчетливое и достаточно быстрое положительное влияние на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ИСАГ. При этом следует отметить определенный параллелизм в положительной динамике процессов сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ИСАГ. Уже к 3-му месяцу лечения хартилом наблюдалась тенденция уменьшения ММЛЖ и ИММЛЖ, которая к 6-му месяцу лечения стала статистически значимой (уменьшение на 11,7% и 11,4%, $p < 0,05$ соответственно), а также увеличилось число

пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. Уже к 3-му месяцу лечения наблюдалось увеличение эндотелийзависимой вазодилатации, с последующим ростом к 6-му месяцу (36,9 и 45,5% $p < 0,05$, соответственно).

Таким образом, хартил, обладая высокой антигипертензивной эффективностью, отличной переносимостью и метаболической нейтральностью, оказывает у больных АГ значимое положительное влияние на процессы ремоделирования как сердца, так и сосудов, способствуя, таким образом, уменьшению сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровков Н.Н., Носов В.П., Сальцева М.Г. и др. ИСАГ у больных пожилого и старческого возраста. Кардиоваск. терапия и проф. 2004; 3(2):10-15.
2. Жданова О.Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых людей. Артериальная гипертензия 2002; 8(5): 1-8.
3. Кипшидзе Н.Н., Зубиашвили Т.Г. Превенция осложнений изолированной систолической артериальной гипертензии у гериатрических больных. Ж. Аллергология и иммунология 2006; 7(5):542-544.
4. Кипшидзе Н.Н., Зубиашвили Т.Г. Изолированная систолическая артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста. Ж. Успехи геронтологии 2006; 18: 66-70.
5. Кипшидзе Н.Н., Зубиашвили Т.Г., Кашия Л.П. Комбинированное применение авекора и энозид-Н у больных пожилого и старческого возраста с наличием изолированной систолической артериальной гипертензии - Ж. Cardiology and Internal Medicine. Тб.: 2006; 1: 65-68.
6. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Абакумов Ю.Е. Изолированная систолическая артериальная гипертензия. Ж. Док. Мед. для практ. Врачей 2003;5: 1-7.
7. Цфасман А.З. Систолическая гипертензия у людей старших возрастов. М.: Мед. 1985; 150.
8. Bencetos A., Safar M. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality. Hypertension 1997; 30: 1410-1415.
9. Collins R., MacMahon S., Hebert P. et al. Blood pressure, stroke and CHD. Lancet 1990;335:827-838.
10. Franklin S., Khan S. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? Circulation 1999;100:354-360.
11. Garsia P., Mateos A. Evaluation of uric acid excretion and blood pressure in patients with essential hypertension treated with eprosartan. Hypertension 1998;16 (supl 2): 316.
12. Grodzicki T., Raizer M., Fagard R. et al. Ambulatory BP monitoring and post prandial hypotension in patients with ISH. J. Hum Hypertens. 1998;12: 161-165.
13. Gueyffier F., Bulpitt C., Boisser J. et al. Antihypertensive drugs in very old people. Lancet 1999; 353: 793-798.

14. Herbert P., Moser M. et al. Recent evidence of drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of CHD. Arch. Intern. Med. 1993;153: 568-571.
15. Joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. 6th Report Arch. Intern. Med. 1997;157:2413-2446.
16. Kannel W. Risk Stratification in hypertension. Am. J. Hyper. 2000;13: 3-10.
17. Kannel W., Gordon T., Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary artery disease. The Framingham study. Am.J.Cardiol. 1971; 27:335-346.
18. Kannel W., Wolf P., McGee D. et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke. The Framingham study. JAMA 1981;245:1225-1229.
19. Liu L., Wang J., Gong L. et al. For the Systolic Hypertension collaborative group. J. Hypertension 1998; 16: 1823-1829.
20. Lloyd-Jones D., Evans J. et al. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. Hypertension 1999; 30: 1410-1415.
21. London G., Guerin A. Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. J. Hypertension 1999; 17: 3-6.
22. MacMahon S., Peto R., Culer J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Lancet 1990;335:765-774.
23. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on Hypertension and chronic renal failure. Arch Intern Med. 1991;151:1280-1287.
24. Nielsen W., Lindstrom E., Vestbo J. et al. Is diastolic hypertension an independent risk factor for stroke in presence of normal systolic blood pressure in the middle-aged and elderly? Am. J. Hypertension 1997;10:634-639.
25. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255-3264.
26. Stamper J., Stamper R., Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic and cardiovascular risks. Arch. Intern. Med. 1993;153: 598-615.
27. Stokes J., Kannel W., Wolf P. et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. Hypertension 1989;13: 113-118.
28. US department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics. Hypertension 1999;17(3):757-764.
29. Whelton P., Klag W. Hypertension as a risk factor for renal disease. Hypert. 1989;13:19-27.
30. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1997; 55:613-618.
31. Celermajer D.S., Sorensen K.E. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115.
32. Vogel R.A. Coronary risk factors, of endothelial function and atherosclerosis: reviw. Clin Cardiol 1997;20:426-432.

SUMMARY

BENEFICIAL EFFECTS OF HARTIL ON CARDIOVASCULAR REMODELING PROCESS IN ELDERLY AND OLD PATIENTS WITH ISOLATED SYSTOLIC ARTERIAL HYPERTENSION

Kiphshidze N., Zubiashvili T., Chagunava K.

National Center of Therapy - Scientific Research Institute of Therapy, Tbilisi

The aim of present study was to assess antihypertensive efficacy of ramipril 5-10 mg (Hartil "EGIS", Hungary) and its influence on hemodynamical changes and vessel endothelial function in old and elderly patients with isolated systolic hypertension. 32 patients were studied. The duration of the therapy was 6 months. 24-hour blood pressure monitoring was performed and left ventricular parameters, systolic, diastolic function and endothelial function of brachial artery (endothelium – dependent vasodilatation), blood tests, lipid profile were investigated before and after 3 and 6-months of treatment.

The study detected high antihypertensive efficacy of Hartil: mean daily and pulse pressure were significantly ($p < 0,001$) decreased after 3 and 6-months of treatment (TA_{syst} 9,1 and 16%, TA_{diast} 2,2 and 8,4%, pulse pressure 2,2 and 7,5%, respectively), beneficial effect revealed on 24-hour blood pressure profile: number of patients with normal dipper profile increase from 33 to 46% with decrease of number of non-dippers and night-peakers.

During study tendency of left ventricular mass/index reduction was detected. That become statistically significant ($p < 0,001$) after 6-months of treatment (11,7/11,4%), consequently increased number of patients with concentric remodelling (from 18,7 to 25%) and normal geometry (from 12,5 to 18,7%), and decreased number of patients with concentric hypertrophy (from 31,3 to 25%) and eccentric hypertrophy (from 37,5 to 31,3%). Also there was significant ($p < 0,05$) improvement of diastolic and endothelial functions (up to 28,7 and 45,5%, respectively) and increase of number of patients with normal endothelial function (from 25 to 53%). Data of laboratory tests revealed metabolic neutrality of Hartil.

Thus, Hartil (5-10 mg daily) revealed high antihypertensive efficacy, metabolic neutrality and beneficial effects on cardiovascular remodeling process in old and elderly patients with isolated systolic hypertension, which contributes to reduce the risk of cardiovascular complications.

Key words: isolated systolic arterial hypertension; 24-hour blood pressure monitoring; left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction.

РЕЗЮМЕ

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ХАРТИЛ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИЗОЛИРОВАННОЙ
СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Кипшидзе Н.Н., Зубиашвили Т.Г., Чагунава К.Р.

Национальный центр терапии; НИИ экспериментальной и клинической терапии, Тбилиси

Целью исследования явилось определение эффективности препарата хартил в суточной дозе 5-10 мг у больных пожилого и старческого возраста с наличием изолированной систолической артериальной гипертензии.

В исследование были включены 32 больных пожилого (60-74 лет) и старческого (75-89 лет) возраста, у которых была верифицирована изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ). Общая продолжительность терапии составила 6 месяцев. Суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографическое исследование с определением параметров (диастолический и систолический размеры, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки) и массы миокарда левого желудочка, ультразвуковая оценка эндотелиальной функции плечевой артерии, лабораторное исследование липидного профиля, креатинина, билирубина, глюкозы, выполняли исходно, через 3 и 6 месяцев терапии.

В процессе 6-месячного лечения была выявлена высокая антигипертензивная эффективность хартила. По данным суточного мониторирования АД среднесуточные значения систолического артериального давления (САД₂₄), диастолического артериального давления (ДАД₂₄) и пульсового давления (ПД₂₄) к 3-му и 6-му месяцам терапии достоверно ($p < 0,001$) снизились

(САД₂₄ - на 9,1% и 16%, ДАД₂₄ - 2,8% и 7,7%, ПД₂₄ - 2,2% и 7,5%, соответственно), также была отмечена положительная динамика суточных профилей АД: произошло увеличение количества пациентов с суточной кривой дипперы (с 33% до 46%) за счет уменьшения нон-дипперов и найт-пикеров.

Уже к 3-му месяцу лечения хартилом наблюдалась тенденция уменьшения массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка, которая к 6-му месяцу лечения стала статистически значимой (уменьшение на 11,7 и 11,4%, $p < 0,05$, соответственно), а также увеличилось число пациентов с нормальной геометрией левого желудочка (ЛЖ). Показатели диастолической функции ЛЖ и эндотелийзависимой вазодилатации улучшились (на 28,7% и 45,5%, $p < 0,05$, соответственно). При анализе лабораторных показателей была отмечена метаболическая нейтральность хартила.

Таким образом, хартил, обладая высокой антигипертензивной эффективностью, отличной переносимостью и метаболической нейтральностью, оказывает значимое положительное влияние на процессы ремоделирования как сердца, так и сосудов у больных ИСАГ пожилого и старческого возраста, способствуя уменьшению сердечно-сосудистого риска.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНЕРИКОВ АМЛОДИПИНА (АДИПИН, НОРМОДИПИН) И НОРВАСКА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Цинамдзгвришвили Б.В., Трапаидзе Д.Д., Лоладзе Н.В., Рехвиашвили А.И.

НИИ кардиологии Грузии им. М.Д. Цинамдзгвришвили; Общество гипертензии, Грузия

Известно, что основной целью медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ) является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности путем адекватного контроля артериального давления (АД) и сопутствующих гипертензии риск-факторов [3,9]. Антагонисты кальция (АК) идеально зарекомендовали себя как весьма эффективный класс гипотензивных препаратов, однако, их способность - благотворно влиять на прогноз заболевания - по сей день является причиной многочисленных дебатов [1,4].

Амлодипин (норваск), являясь прототипом АК III поколения, выгодно отличается от других препаратов данного класса близким к идеальному фармакокинетическим профилем, высокой биодоступностью и минимальным колебанием концентрации препарата в плазме крови; высокой селективностью, обеспечивающей нейтральность препарата по отношению к проводящей системе сердца; продолжительным действием, связанным с длительным периодом полувыведения; минимальным количеством побочных эффектов ввиду мягкого начала действия и отсутствия влияния на симпато-адреналовую систему [2,6,8].

Кроме того, амлодипин обладает всеми положительными эффектами, свойственными АК – метаболической нейтральностью, благотворным воздействием на функцию эндотелия, безопасностью применения при сопутствующих заболеваниях легких, почек, сахарном

диабете, заболевании периферических артерий и ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности.

Безусловно, важнейшим достоинством амлодипина является доказанная многочисленными клиническими исследованиями способность снижать частоту сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, тем самым, достоверно улучшая прогноз больных АГ [5,7].

Несмотря на множество гипотензивных препаратов, амлодипин (норваск) в течение десятилетий является самым востребованным препаратом в мире, чем и обеспечил появление на фармацевтическом рынке многочисленных генериков, разобраться в терапевтической эквивалентности которых оригинальному бренду - практическому врачу не всегда просто.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилась сравнительная оценка влияния различных генериков амлодипина – нормодипина и адипина с норваском на эффективный контроль артериального давления, оцениваемый посредством суточного мониторинга.

Материал и методы. В открытое, сравнительное, перекрестное исследование были включены 20 больных АГ I-II стадий (10 мужчин, 10 женщин, средний возраст $52,3 \pm 5,3$ года), (таблица 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Количество
Общее кол-во пациентов	20
Женщины	10
Мужчины	10
Средний возраст	$52,3 \pm 5,3$
Среднее САД	$156,4 \pm 12,4$
Среднее ДАД	$101,7 \pm 10,2$
Среднее ЧСС	$76,3 \pm 8,8$

Изучалось влияние терапии норваском («Phizer», США), нормодипином («Gedeon Richter», Венгрия) и адипином («GMP», Грузия) на достижение целевого АД, данные амбулаторного мониторинга АД и частоту нежелательных явлений. Все включенные в исследование пациенты в течение первых 2-х недель получали 5 мг норваска с титрацией дозы до 10 мг с целью достижения целевого уровня АД $< 140/90$ (I

этап), затем больные получали вышеуказанную дозу амлодипина, т.е. больные получали фиксированную дозу адипина 5 или 10 мг в течение последующих 2-х недель (II этап) и 5 или 10 мг нормодипина в последние 2 недели исследования (III этап). Всем больным в начале исследования и конце каждого этапа проводились рутинные измерения и суточное мониторирование АД, а также оценка побочных явлений.

При рутинном измерении АД определялись показатели систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Анализ данных суточного мониторирования артериального давления (СМАД) включал следующие параметры: среднее САД (день), среднее ДАД (день), среднее ЧСС (день), индекс времени нагрузки АД (день и ночь), среднее САД (ночь), среднее ДАД (ночь), среднее ЧСС (ночь), индекс ночного снижения АД.

Статистическая обработка данных производилась по программе "Statistica" ("StatSoft", США, версия 6,0). Учитывая, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального распределения, для сравнения между группами нами применен соответствующий парному t-критерию критерий Mann-Whitney -

U-test. Данные представлены в виде медиан и интерквартильного отклонения. Анализ качественных показателей проводился с помощью парных таблиц с применением двустороннего точного критерия Fishera. Различия считались статистически достоверными, при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По окончании I этапа – 2-недельной терапии норваском, при рутинном измерении АД целевое давление $< 140/90$ мм.рт.ст было достигнуто у 11-и пациентов при применении дозы 5 мг, остальные 9 больных получали по 10 мг препарата; целевого уровня АД в целом по группе достигли 17 пациентов. Средняя по группе доза норваска составила $7,1 \pm 5,3$ мг. Анализ показателей СМАД выявил нарушение суточного ритма АД, повышение индекса нагрузки давлением и снижение суточного индекса АД. Нормальные показатели СМАД представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели СМАД больных артериальной гипертензией до начала лечения

Показатель	Исходные данные	Нормальные показатели СМАД
Среднее САД день (мм рт.ст.)	$152 \pm 7,4$	< 135
Среднее ДАД день (мм рт.ст.)	$99 \pm 6,2$	< 85
Среднее ЧСС день	$78 \pm 8,4$	
Индекс времени день % (САД)	53	< 20
Индекс времени день (ДАД)	38	< 15
Среднее САД ночь (мм рт.ст.)	$138 \pm 9,4$	
Среднее ДАД ночь (мм рт.ст.)	$88,5 \pm 10,2$	
Среднее ЧСС ночь	$62 \pm 5,8$	
Индекс времени ночь % (САД)	32	
Индекс времени ночь (ДАД)	34	
Суточный индекс САД %	5,8	
Суточный индекс ДАД %	5,6	

Таблица 3. Данные СМАД на фоне терапии норваском, адипином и нормодипином

Показатель	Данные СМАД подтвердили выраженную гипотензивный эффект норваска, что проявилось в снижении среднего дневного и ночного АД и ЧСС индекса времени дневного и ночного АД, а также в достоверном росте суточного индекса АД			
	До лечения	После терапии норваском	После терапии адипином	После терапии нормодипином
Среднее САД день (мм рт.ст.)	$152 \pm 7,4$	$132 \pm 3,6^*$	$126,5 \pm 10,1^*$	$128,5 \pm 10,0^*$
Среднее ДАД день (мм рт.ст.)	$99 \pm 6,2$	$82 \pm 6,1^*$	$80,5 \pm 5,6^*$	$79,5 \pm 4,8^*$
Среднее ЧСС день	$78 \pm 8,4$	$73 \pm 7,3$	$71,5 \pm 8,2$	$79,5 \pm 7,2$
Индекс времени день % (САД)	53	15*	16*	16*
Индекс времени день (ДАД)	38	25*	20,5*	13*
Среднее САД ночь (мм рт.ст.)	$138 \pm 9,4$	$112,5 \pm 10,2^*$	$108 \pm 9,6^*$	$109 \pm 8,1^*$
Среднее ДАД ночь (мм рт.ст.)	$88,5 \pm 10,2$	$71 \pm 9,4^*$	$68 \pm 9,2^*$	$68,5 \pm 7,6^*$
Среднее ЧСС ночь	$62 \pm 5,8$	$60 \pm 3,6$	$64 \pm 3,0$	$66 \pm 5,2$
Индекс времени ночь (САД)	32	11*	9,8*	9,5*
Индекс времени ночь % (ДАД)	34	12*	12,1*	10,1*
Суточный индекс САД %	5,8	11,7*	14,9*	16*
Суточный индекс ДАД %	5,6	14,6*	14,8*	15,6*

примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к данным до начала терапии

Дополнительный, по сравнению с норваском, гипотензивный эффект, по всей вероятности, объясняется длительностью гипотензивной терапии.

И, наконец, III этап лечения (2 недели терапии нормодипином) рутинные измерения АД не выявили статистически достоверных различий между группами (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительная гипотензивная эффективность адипина, норваска и нормодипина при рутинных измерениях АД

Показатель	До лечения	Норваск	Адипин	Нормодипин
САД (мм.рт.ст.)	156,2±5,3	138,2±9,4	136,9±10,1	136,4±9,6
ДАД (мм.рт.ст.)	101,6±12,4	82,6±10,2	81,4±9,2	81,5±9,2
ЧСС	76,2±9,1	74,3±8,6	74,3±8,6	73,8±8,4
Целевое АД (кол-во пациентов)		17	17	17
Амлодипин 5 мг		11	11	11
Амлодипин 10 мг		9	9	9
Средняя доза амлодипина		7,25±5,3	7,25±5,2	7,25±5,2

примечание: * - $p < 0,05$

Оценка побочных эффектов терапии также не выявила достоверных различий между группами. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Частота побочных эффектов на различных этапах гипотензивной терапии

Побочный эффект	Норваск 5 мг	Адипин 5 мг	Нормодипин 5 мг	Норваск 10 мг	Адипин 10 мг	Нормодипин 10 мг	P
Отеки стоп	1	-	1	-	1	-	0,61
Головокружение	-	-	1	1	-	1	0,24
Ощущение сердцебиения	-	-	1	1	1	-	0,24
Покраснение кожи	1	-	-	-	1	1	0,36

Полученные в результате исследования данные продемонстрировали равную с норваском способность адипина и нормодипина влиять на эффективный контроль АД. Использование в данном исследовании такого метода оценки эффективности препаратов как СМАД, позволяет с полной ответственностью констатировать одинаковую с оригинальным препаратом способность адипина и нормодипина благотворно влиять на суточный ритм АД, показатели нагрузки давлением и суточный индекс. Хорошо известно, что именно параметры СМАД более тесно коррелируют с выявлением гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии и сердечно-сосудистым прогнозом больных АГ [10].

Одинаковая выраженность побочных эффектов на всех 3-х этапах терапии доказывает безопасность применения адипина и нормодипина с целью эффективного контроля АД.

Небольшой период наблюдения не позволяет непосредственно судить о способности генерических препаратов влиять хотя бы на суррогатные конечные точки подобно оригинальному бренду. Данные СМАД, хотя и косвенно, однако убедительно подтверждают полную терапевтическую эквивалентность генериков

амлодипина – адипина и нормодипина норваску с точки зрения эффективности и безопасности применения.

Выводы:

Оригинальный препарат - норваск не превосходит адипин и нормодипин по эффективности контроля АД.

Данные СМАД позволяют констатировать одинаковый антигипертензивный эффект всех трех препаратов.

Частота выявления побочных эффектов на всех трех этапах терапии подтверждает безопасность применения генериков амлодипина – адипина и нормодипина с целью эффективного контроля АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott H.I. Requirements for new calcium antagonists. Res Clin Rorums 19994; 16 (1): 61-68.
2. Epstein M. Role of third generation calcium antagonists in the management of hypertension. Drugs. 1999; 57 (11):1-10.
3. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). European

Heart Journal Advance Access published June 11, 2007.
4. Opie L.H. Clinical use of the calcium channel antagonist drugs. 2nd edition. Boston: 1990.
5. Packer et al. Effect of Amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1107-1114.
6. Pharmacodynamic and clinical profile of amlodipine. Clinical Drug Investigation, Supplement Reprint 1997; 13 (1): 1-168.
7. Pitt et al. Prospective randomized evaluation of the

vascular effects of norvasc trial. Circulation 2000; 102: 1503-1510.
8. Toyo-Oka T., Nayler W.G. Third generation calcium entry blockers. Blood pressure 1996; 5: 206-208.
9. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. Blood pressure 2001; 10: 62-73.
10. White W.B. Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials. J Hypertension 1991; 9 (1): 27-32.

SUMMARY

EFFICACY OF ADIPIN AND NORMODIPIN (GENERIC DRUGS OF AMLODIPINE) VS NORVASC IN TREATMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Tsinamdzgvrishvili B., Trapaidze D., Loladze N., Rekhviashvili A.

M. Tsinamdzgvrishvili Research Institute of Cardiology, Georgian Society of Hypertension

It's well known, that norvasc - a very effective and popular cardiovascular medication - has many generic analogs. The reason of our study was to compare the efficacy and safety of adipin («GMP», Georgia), normodipin («Gedeon Richter», Hungary) and norvasc («Pfizer», USA) in patients with essential hypertension (stage I-II, JNC VII). The study was performed using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), the data from which closely correlate with end-organ damage in hypertension and provides excellent information about hypotensive drug ef-

fect on the circadian rhythm of blood pressure and its adequate control. It was open liable, crossover, comparative, prospective trial in 20 patients.

Our data confirm that generic drugs adipin and normodipine are as effective and safe as original norvasc in treatment of patients with hypertension.

Key words: adipin, norvasc, normodipin, hypertension.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНЕРИКОВ АМЛОДИПИНА (АДИПИН, НОРМОДИПИН) И НОРВАСКА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Цинамдзгвришвили Б.В., Трапаидзе Д.Д., Лоладзе Н.В., Рехвиашвили А.И.

НИИ кардиологии Грузии им. М.Д. Цинамдзгвришвили; Общество гипертензии, Грузия

Общеизвестно, что норваск, являясь эффективным и популярным препаратом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, способствует появлению большого количества генерических аналогов амлодипина. Основной целью нашего исследования явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности применения адипина («GMP», Грузия), нормодипина («Gedeon Richter», Венгрия) и норваска («Pfizer», США) у больных артериальной гипертензией (АД) I-II стадии. Исследование проводилось с

использованием суточного мониторирования АД, данные которого достоверно коррелируют с частотой поражения органов-мишеней и позволяют четко судить о гипотензивной эффективности препарата, его влиянии на циркадный ритм АД и адекватности его контроля. Проведено открытое, перекрестное, сравнительное исследование, результаты которого подтвердили равную с норваском эффективность и безопасность применения адипина и нормодипина в терапии больных АГ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА 3o-20 ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Мамацашвили М.Д., Мдивани И.Т.

Ангио-кардиологическая клиника «Адапт», Тбилиси

Общеизвестно, что атеросклероз является ведущей причиной роста сердечно-сосудистых (СС) заболеваний, клиническая манифестация которых может иметь формы: ишемической болезни сердца (ИБС) – стенокардия, инфаркт миокарда и внезапная смерть; цереброваскулярных заболеваний - транзиторные нарушения мозгового кровообращения, инсульт; болезни периферических сосудов - перемежающаяся хромота и гангрена [1,9].

Первое появление в конце 80-х годов прошлого столетия ингибиторов 3-гидрокси 3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (статинов) вселило надежду в возможность успешного контроля нарушений липидного спектра. И, на самом деле, с позиций современности, статины являются препаратами выбора при первичной и вторичной профилактике ИБС [7,10].

Целый ряд клинических исследований с применением статинов доказал благотворное влияние этой группы препаратов на регрессию атеросклероза и количество нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

В так называемом «Исследовании 7 стран», где период наблюдения составил 25 лет, было доказано, что частота выявления ИБС прямопропорциональна уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) [3].

К счастью, дислипидемия относится к числу модифицируемых риск-факторов и в целом ряде крупномасштабных, рандомизированных клинических исследований было доказано, что применение симвастатина снижает общую смертность (4S – Скандинавское исследование влияния симвастатина на выживаемость) на 30%, смертность от ИБС - на 42%, частоту нефатальных инфарктов миокарда - на 37% и риск необходимости проведения реваскуляризации миокарда - на 37%. В группе больных сахарным диабетом результаты были еще более впечатляющими: риск возникновения коронарных осложнений снизился на 55%, а возникновения нарушений мозгового кровообращения на - 28% [2,8].

В конечном счете, все эти исследования привели к расширению ареала применения статинов с целью первичной превенции у больных с относительно низким риском ИБС.

Согласно современным рекомендациям, положительные эффекты применения статинов с целью вторичной профилактики проявляются независимо от пола, возраста и начального уровня холестерина плазмы крови. «Целевым» уровнем показателя ХЛПНП является <100 мг/дл [5,6].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата 3o-20 (симвастатин 20 мг) для коррекции дислипидемии и достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у больных различными формами ишемической болезни сердца.

Материал и методы. В открытое, проспективное исследование были включены 100 больных верифицированными формами ИБС. Длительность исследования составила 3 месяца. Основной целью исследования явилось достижение целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) <100 мг/дл и подсчет необходимой для этого средней дозы 3o-20 (симвастатин 20 мг) фармацевтического производства «GMP», Грузия. Кроме того, изучалось влияние препарата на показатели липидного спектра; в течение всего исследования мониторировались количество и тяжесть побочных эффектов проводимой терапии.

Критериями включения в исследование являлись: согласие больного на участие в исследовании; верифицированная ИБС; нарушения липидного обмена (ЛПНП >100мг/дл).

ИБС устанавливали с помощью нагрузочной пробы (тредмилл, велоэргометр, добутамин, стресс-эхокардиография) или селективной коронароангиографией (гемодинамически значимый стеноз хотя бы одной коронарной артерии) с учетом анамнезных данных о перенесенном инфаркте миокарда.

Критерии исключения представляли: тяжелая сопутствующая патология, способная повлиять на прогноз болезни и противопоказания к назначению статинов.

Всем больным, включенным в исследование, на 1-м визите назначалось 20 мг 3o-20, с исследованием липидного спектра спустя 1,5 месяца и последующей титрацией дозы препарата до 40 мг в случае недостижения целевого уровня ЛПНП. Расчет показателя

ЛПНП производился по формуле Friedvald-a в мг/дл:
ХЛПНП=ХС-(ХЛПВП +ТГ/5).

Всем больным проводилось полное физикальное исследование со сбором подробного анамнеза заболевания.

Кроме того, всем больным в начале и конце терапии проводили исследование печеночных ферментов с целью оценки безопасности проводимого лечения. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1. Дизайн исследования

Параметр	Визит 1-й (начало терапии)	Визит 2-й (1,5 мес. терапии)	Визит 3-й (3 мес. терапии)
Критерии включения/исключения	X		
Исследование плазмы крови	X	X	X
Мониторирование побочных эффектов		X	X
Снабжение исследуемым препаратом	X	X	
Титрация дозы		X	

Результаты и их обсуждение. После проведения основанного на критериях включения/исключения скрининга больных, в исследование было включено 100 пациентов, средний возраст которых составил 47,8±9,2 года, из них: 72 мужчин и 28 женщин. У всех больных отмечалась та или иная форма ИБС (стабильная стенокардия напряжения, острый коронарный синдром или перенесенный инфаркт миокарда),

все находились на стандартной фиксированной терапии (АПФ-ингибиторы, бета-блокаторы, антагонисты кальция, антитромботические и противодиабетические препараты, диуретики) в зависимости от сопутствующего заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д.). Детальная клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных

Больные	Количественные показатели	Процентное соотношение
Общее число больных	100	100
Средний возраст	47,8±9,2	
Мужчины	72	72
Женщины	28	28
Верифицированная ИБС	100	100
Стабильная стенокардия	52	52
Острый коронарный синдром	23	23
Из них - реваскуляризация миокарда	16	16
Инфаркт миокарда в анамнезе	25	25
Сопутствующие заболевания	81	81
Артериальная гипертензия	68	68
Сахарный диабет	27	27
Заболевания периферических сосудов	18	18

Сопутствующая терапия больных, включенных в исследование, проводилась АПФ-ингибиторами – 54%, бета-блокаторами – 88%, диуретиками – 36%, антагонистами кальция – 42%, нитратами – 31%, антитромботической терапией – 91%, гиполипидемическими

средствами – 19%. После стабилизации состояния больных вышеуказанная терапия продолжалась до завершения исследования. Показатели липидного спектра больных до и после терапии Зо-20 приведены в таблице 3.

Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра на фоне терапии Зо-20

Показатели	До лечения	После лечения	%
Общий холестерин (мг/дл)	386,2±39,4	262,6±20,2	32
ХЛПВП (мг/дл)	31,6±4,2	34,1±3,2	48
ХЛПНП (мг/дл)	186,1±35,2	96,8±21,6	8
Триглицериды (мг/дл)	249,3±29,3	209,5±30,2	16

Как наглядно представлено в таблице 3, Зо-20 оказался весьма эффективным препаратом в адекватном кон-

троле показателей липидного спектра, снизив уровень ЛПНП на 48% (p<0,001), уровень триглицеридов на

16% ($p=0,2$) и повысив уровень ЛПВП на 8%. На фоне терапии статином статистически достоверно (на 32%) снизился уровень общего холестерина плазмы крови. Известно, что большинство практикующих врачей именно этим маркером пользуются в рутинной клинической практике.

Особо следует отметить, что терапия препаратом Зо-20 позволила снизить уровень ХЛПНП до 96,8 мг/дл в целом по группе, что и являлось основной целью нашего исследования. Средняя суточная доза препарата, позволившая достичь целевого уровня контроля ХЛПНП, составила 28,2 мг.

При подробном анализе исследуемой группы больных оказалось, что целевой уровень ХЛПНП был достигнут у 78-и пациентов, из них у 44-х при дозе 20 мг, у 34-х при дозе 40 мг в сутки. У 19-и больных отмечалась четко выраженная тенденция к нормализации показателей липидного спектра, однако достичь уровня ХЛПНП <100 мг/дл не удалось.

Лечение завершили 97 пациентов, 1 – не явился на конечный визит в связи с переездом в другую страну, 1 – отказался от приема препарата в связи с возникшей диспепсией, которая носила умеренно выраженный характер, 1 – ввиду возникновения диареи, которая расценена как «возможно вызванная приемом статина», поэтому препарат был отменен. 1 больной был госпитализирован с диагнозом острого инфаркта миокарда, что явилось осложнением основного заболевания - ИБС, осложнение не было связано с приемом Зо-20 и больной продолжил прием препарата до завершения исследования.

Ни в одном случае не выявлено повышения уровня трансаминаз в 2 и больше раз, что, безусловно, свидетельствует о безопасности проводимой терапии.

Полученные нами результаты подтвердили способность генерика симвастатина - препарата Зо-20 адекватно контролировать показатели липидного спектра у больных ИБС. Полученные в нашем исследовании результаты соответствуют общеизвестным данным по симвастатину, согласно которым терапия указанным статином неравнозначно влияет на различные показатели липидного спектра. Препарат оказался максимально эффективным в адекватном контроле показателей общего холестерина плазмы и ХЛПНП, что и подтверждается многочисленными исследованиями по симвастатину [6,7]. Средняя, необходимая для достижения целевого уровня доза Зо-20 – 28,2 мг в день хорошо переносится пациентами, побочные явления, вызванные приемом препарата, не носят серьезного характера.

Учитывая длительность и постоянный характер терапии статинами, однозначно подчеркиваемые во всех современных рекомендациях по выявлению, диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, а также стоимость указанной медикаментозной терапии как для отдельного больного, так и для системы здравоохранения в целом, наличие недорогих и эффективных генериков симвастатина можно рассматривать как большое достижение с фармакоэкономической точки зрения лечения ИБС [4].

Выводы:

Зо-20 (симвастатин 20 мг) является эффективным препаратом адекватного контроля липидного спектра.

Побочные эффекты терапии не носят серьезного характера и подтверждают безопасность его применения при длительном лечении гиперхолестеринемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gould A.L., Rossouw J.E., Santanello N.C., Furberg C.D. Cholesterol reduction yields clinical benefit impact in clinical trials. *Circulation* 1998; 97: 946-952.
2. Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J. Reduced coronary events in simvastatin - treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels subgroup analyses in 4S. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2661-7.
3. Holme I. Relationship between total mortality and cholesterol reduction as found by meta-regression analysis of randomized cholesterol-lowering trials. *Control Clin. Trials.* 1996; 17: 13-22.
4. Shepherd J. Economics of lipid lowering in primary prevention: Lessons from the West of Scotland coronary prevention study. *Am J Cardiol* 2001; 87 (suppl): 198-228.
5. Law M.R. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur. Heart J.* 1999; 1(suppl S): S3-S8.
6. NCEP Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults: executive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. (ATP III). *JAMA* 2001; 285; 2486-97.
7. Prevention of coronary heart disease in a clinical practice: recommendations of the second joint task force of the european and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J.* 1998; 19; 1434-1503.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the 4s study group. *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
9. The International task force for the prevention of coronary heart disease. *Coronary heart disease: reducing the*

risk. Nutr Metab Cardiovasc Disease 1998; 8: 205-271.
10. Verschuren WM et al. Seven countries study: rela-

tionship of serum cholesterol to mortality. J Am Med Assoc 1995; 274 (20): 131-136.

SUMMARY

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF Zo-20 IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Mamatsashvili M., Mdivani I.

Angio-cardiac Clinic "Adapt", Tbilisi

Since their introduction in the late 1980s, the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors or statins, have revolutionized the treatment of hyperlipidemia. Despite the well-recognized benefits of statins, there is evidence that low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reductions as specified by National Cholesterol Education Program (NCEP) are not being met.

The aim of the study was to assess the efficacy of Zo-20 ("GMP", Georgia) in achieving the target level for LDL-C

in patients with CAD and hypercholesterinemia. 100 patients received 20-40 mg Zo-20 during the 3 months period, all parameters of the blood plasma lipids and adverse events were monitored during the study. 78% of patients reached the target goal for LDL-C, using 28,2 mg Zo-20 daily. No serious adverse events associated with study drug treatment were revealed. Zo-20 seems to be very effective and safety in treatment of patients with CAD and lipid disorders.

Key words: coronary artery disease, lipid disorders, Zo-20, efficacy and safety.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ Зо-20 ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Мамацашвили М.Д., Мдивани И.Т.

Ангио-кардиологическая клиника «Адапт», Тбилиси

С 80-х годов прошлого столетия статины произвели революцию в лечении нарушений липидного обмена. Несмотря на неоспоримую пользу статинов, весьма редко удается достичь в клинической практике адекватного контроля уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП), как того требуют современные международные рекомендации.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности терапии препаратом Зо-20 («GMP», Грузия) для достижения адекватного контроля ХЛПНП.

100 пациентов получали терапию по 20-40 мг препарата в течение 3-х месяцев. В ходе исследования оценивались все показатели липидов плазмы крови и частота побочных эффектов терапии. Лечение выявило высокую эффективность и отличную безопасность: 78% пациентов достигли целевого уровня ХЛПНП при средней по группе дозе Зо-20 28,2 мг в сутки, серьезных побочных эффектов терапии не выявлено. Зо-20 является эффективным и безопасным препаратом при лечении больных ИБС с нарушениями липидного обмена.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОБРАТИМОЙ ЗАДНЕЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Ахвледiani P.З., Могилевский А.Л., Контант С.

Центральная региональная больница г. Санс, Франция

Термин - обратимая задняя лейкоэнцефалопатия впервые предложен в 1996 г. Hipskey и соавт. [4]. Впоследствии синдром описан другими авторами в результате проведенных наблюдений над взрослыми и детьми [2,10]. Обратимая задняя лейкоэнцефалопатия представляет собой клинико-радиологический синдром, который клинически обнаруживается в виде ассоциаций разных вариантов острых и подострых клинических симптомов (головная боль, рвота, эпилептики, обычно генерализованные тониклонические, с предшествующей аурой, нарушения сознания и нарушения зрения - гемианопсия, зрительное пренебрежение - неглижанс с корково-зрительной конфабуляцией - синдром Антона); радиологически выявляется в обратимом отеке белого вещества головного мозга с преимущественной симметричной двусторонней локализацией в задних отделах полушарий головного мозга [3]. В литературе описаны редкие случаи асимметричного отека [9].

Физиопатологически механизм этого синдрома связан с нарушением сосудистой проницаемости и секрецией субстанции, которая выполняет значительную роль в регуляции функции эндотелия посредством включения системы ренин-ангиотензин-алдактона [7,8]. Патогенез гипертензивной лейкоэнцефалопатии окончательно не выяснен, хотя, следуя новейшим данным нейрорадиологии, на первый план выдвигается центральный механизм нарушения гемато-энцефалического барьера [1,4]. Нарушение системы ауторегуляции проницаемости эндотелия проявляется в повышении проницаемости гемато-энцефалического барьера, что, со своей стороны, вызывает сосудистый отек мозга и

микрогеморрагии [6]. Преимущественная задняя локализация объясняется скудностью симпатической иннервации сосудов вертебробазилярного бассейна по сравнению с сосудами сонных артерий, что ведет к разным вариантам ответа на повышение артериального давления [4,7]. Нижеприведенный нами случай задней обратимой лейкоэнцефалопатии представляет интерес как с клинической, так и радиологической точек зрения.

Больная Р., 48 лет, поступила в нервное отделение региональной больницы г. Санс (Франция) 10.01.2005 г., с жалобами на головную боль, чувство тошноты и рвоту. Накануне госпитализации у больной наблюдалось легкое недомогание типа липотимии со зрительными нарушениями и затруднением речи (типа нехватки слов). В анамнезе отмечались гипертония, гиперхолестеринемия, ожирение и мигрень без ауры с частыми кризами, при поступлении - высокое артериальное давление (200/100 - 180/90). Объективный неврологический осмотр выявил, что больная в сознании, ориентирована во времени и пространстве, обнаруживаются элементы расторможенности и резко выраженная левая латеральная гемианопсия. Ни чувствительных, ни двигательных нарушений не отмечается. Среди лабораторных данных внимание привлекали общий анализ крови - гиперлейкоцитоз - 11300 лейко/мм³, из них 6000 нейтрофильных полинуклеаров, СОЭ - 12 мм/ч и гиперхолестеринемия. В спинно-мозговой жидкости (СМЖ) обнаруживаются 4 лейкоцита, 880 эритроцитов, белок - 0,45 гр/л. Компьютерная томография показала гипоинтенсивность в задних парамедиальных отделах головного мозга (рис. 1).

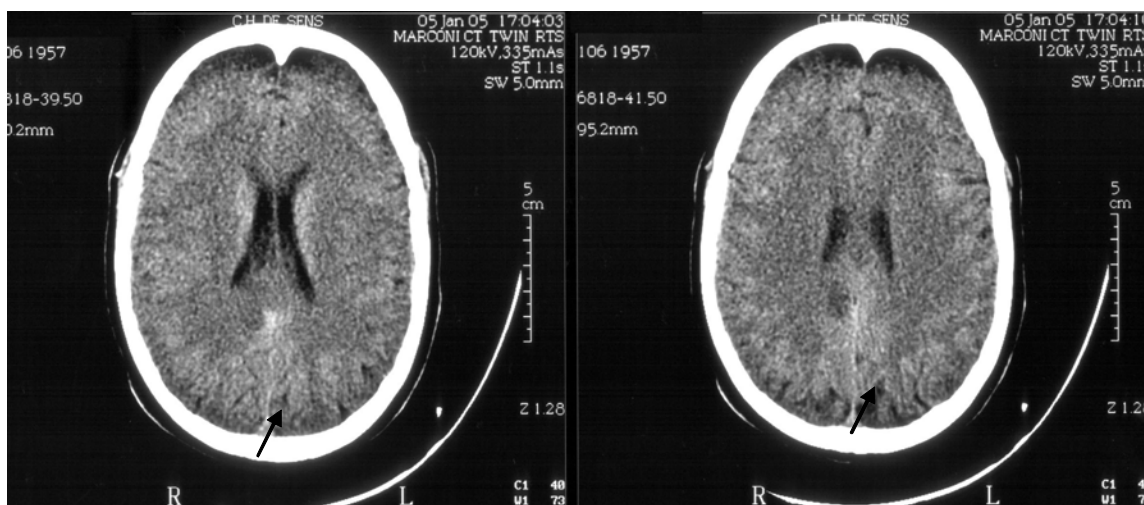


Рис. 1. Гипоинтенсивность в задних парамедиальных отделах головного мозга

Магнитно-резонансно-томографическое (МРТ) исследование выявило множественные очаги повышенной интенсивности в FLAIR, подкорковых отделах обеих

задних долей, задних отделах мозолистого тела, пирамидных регионах парietальной доли и в правой доле мозжечка (рис. 2,3).

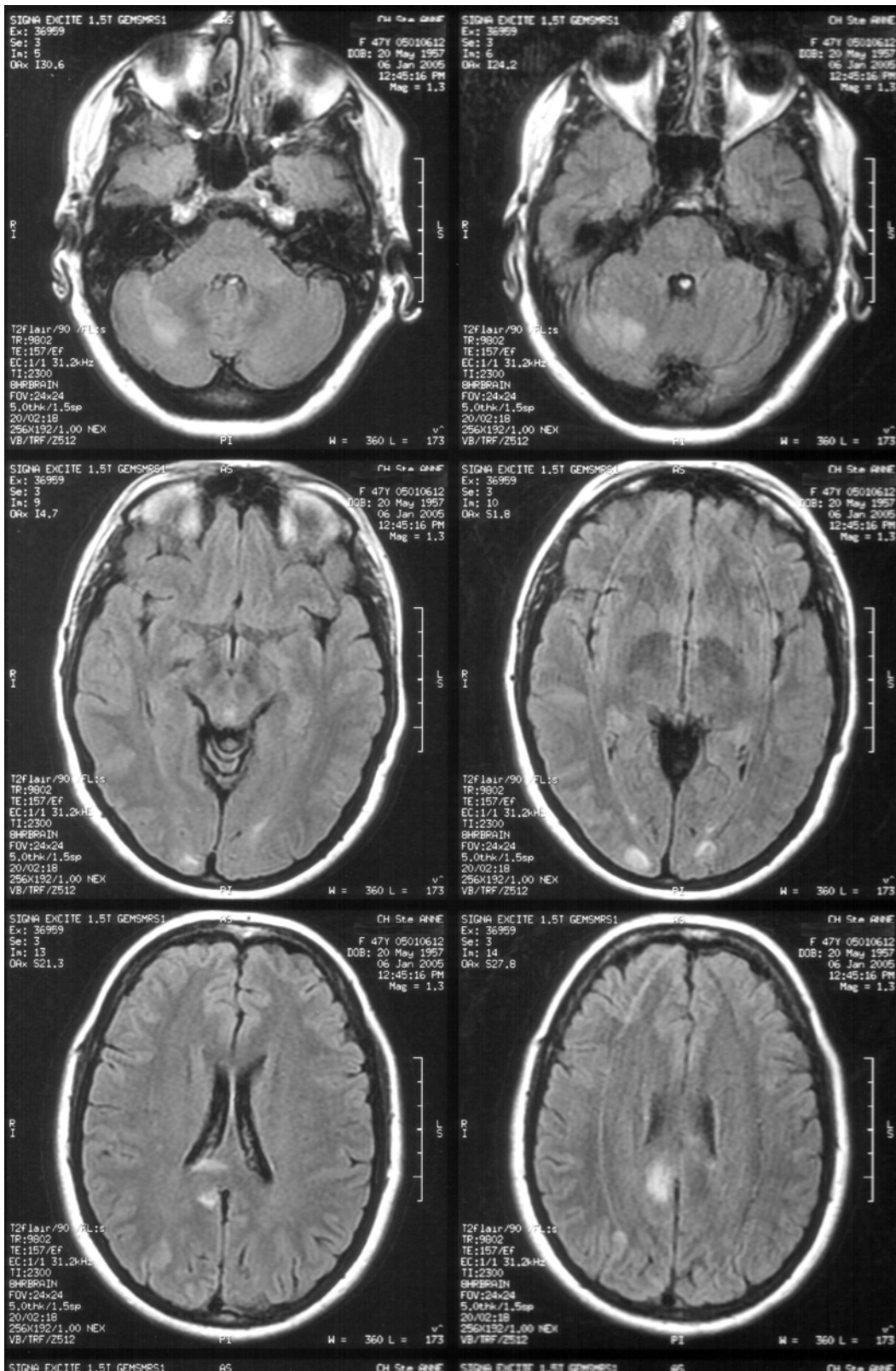


Рис. 2. Множественные очаги повышенной интенсивности головного мозга в FLAIR

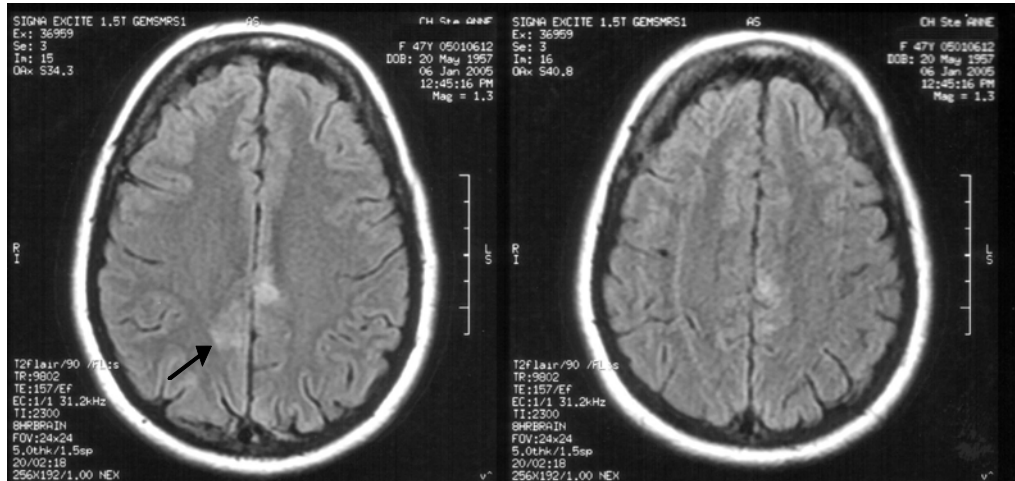


Рис. 3. Очаги повышенной интенсивности в правой доле мозжечка

В период госпитализации при эффективном лечении гипертензии и под оптимальным контролем наблюдалось благоприятное развитие клиники. Неврологический осмотр выявил полное исчезновение левосторонней гомонимной гемианопсии и всей оставшейся не-

врологической симптоматики. Контрольная МРТ спустя 3 месяца показала исчезновение корково-подкорковых очагов гиперинтенсивности, что еще раз подтверждает диагноз (рис. 4).

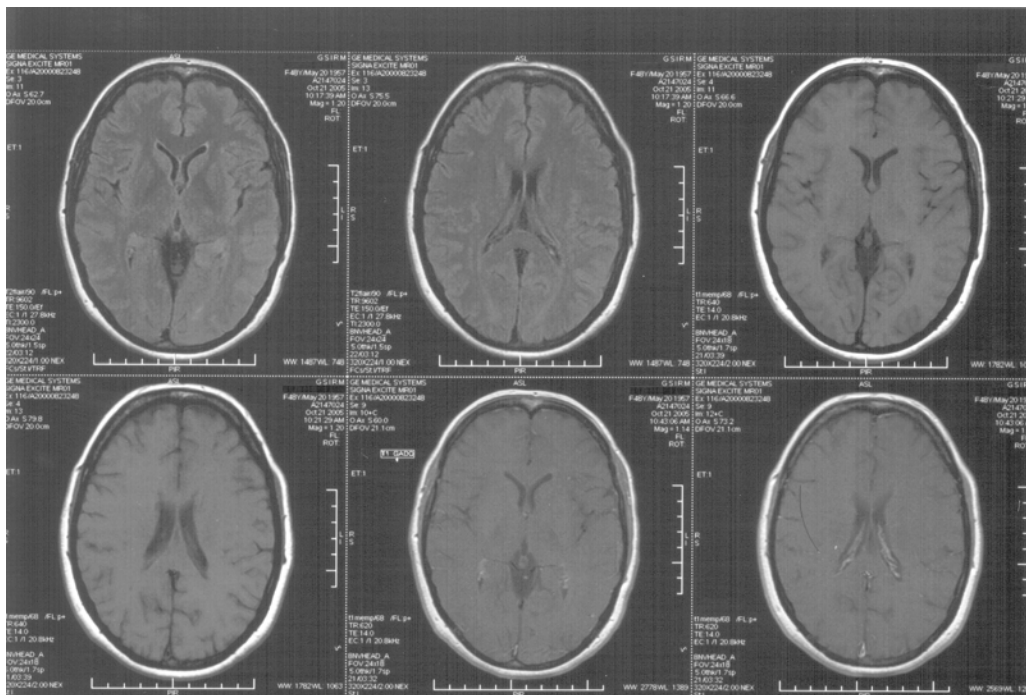


Рис. 4. МРТ спустя 3 месяца после госпитализации: исчезновение корково-подкорковых очагов гиперинтенсивности

Своевременная диагностика и адекватное лечение синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии, оптимальный контроль артериального давления, снижение доз или прекращение лечения иммуносупрессорами и другими препаратами способствуют благоприятному течению болезни, вплоть до полного исчезновения симптоматики и, наоборот, поздняя диагностика и пренебрежение указанными факторами являются предпо-

сылкой развития тяжелого неврологического осложнения. Наличие острых и подострых неврологических симптомов, вызванных повышением артериального давления, и проводимое иммуносупрессорами лечение являются признаками развития задней обратимой лейкоэнцефалопатии, что диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики для установления точного диагноза. Диагноз подтвер-

ждается радиологически, наличием обратимых симметричных очагов преимущественно в белом веществе задних отделов обеих полушарий головного мозга. Раннее выявление синдрома с последующим оптимальным контролем гипертензии или прекращением использования иммуносупрессоров играет решающую роль в благоприятном течении синдрома. При поздней диагностике и запоздалом лечении течение синдрома приобретает необратимый характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Edwards M.J., et. al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following CHOP chemotherapy for large B-cell lymphoma. *Annals of Oncology*. 2001; 12: 1327-1429.
2. Eichler FS, et. al. Diffuse metabolic abnormalities in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Am. J. Neuroradiol*. 2002; 23(5): 833-7.
3. Garg R.K. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J*. 2001; 77; 24-28.
4. Hinckey J. et al. A Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334: 494-500.
5. Kahana A., Rowley H.A., Weinstein J.M. Cortical blindness/clinical and radiologic findings in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome/ case report and review of the literature. *Ophthalmology* 2005; 2: 7-11.
6. Parisaei M., et. al. Posterior reversible leukoencephalopathy in a case of postpartum eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 3 (1): 885-6.
7. Schambra H.H., Greer D.M. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston MA 02114, USA.
8. Schambra H.M., Greer D.M. Asymmetric reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Neurocritic Care*. 2006; 4(3): 245-7.
9. Shimada J. et. al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (experience in 3 cases) *No To Shinkei*. 2004; 56(12): 1036-41.
10. Yet A. al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension; Utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 1369-76.

SUMMARY

CLINICAL REPORT OF POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME

Akhvlediani R., Mogilevsky A., Contant S.

Regional Central Hospital of Sens, France

The article describes the case history of posterior leukoencephalopathy syndrome - a brain disorder that predominantly affects the cerebral white matter. Edematous lesions involve the posterior parietal and occipital

lobes, and may spread to basal ganglia, brain stem and cerebellum.

This rapidly evolving neurological condition is clinically characterized by headache, nausea and vomiting, seizures, visual disturbances and altered sensorial functions, and occasionally focal neurological deficit. Posterior leukoencephalopathy syndrome is often associated with an abrupt increase in blood pressure and is usually seen in patients with eclampsia, renal disease and hypertensive encephalopathy. It is also seen in the patients treated with cytotoxic and immunosuppressive drugs such as cyclosporine A, tacrolimus /FK-506, cisplatin, cytarabine, IVIg, erythropoietin, and interferon alpha. The study demonstrated that lesions of posterior leukoencephalopathy syndrome are best visualized with magnetic resonance [MR] imaging. T2 weighted MR Images, at the height of symptoms, characteristically show diffuse hyper intensity selectively involving the parieto - occipital white matter. Occasionally the lesions also involve the grey matter. Computed tomography can also be used satisfactorily to detect hypodense lesions of posterior leukoencephalopathy. Early recognition of this condition is of paramount importance because prompt control of blood pressure, withdrawal of immunosuppressive agents will cause reversal of the syndrome. Delay in the diagnosis and treatment can result in permanent damage to affected brain tissues. The clinical data and radiological findings depicted in the study add to the investigation of the disorder.

Key words: posterior leukoencephalopathy syndrome, magnetic resonance imaging, computed tomography.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОБРАТИМОЙ ЗАДНЕЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Ахвледиани Р.З., Могилевский А.Л., Контант С.

Центральная региональная больница г. Санс, Франция

Статья описывает случай из клинической практики - синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии - патологии белого вещества головного мозга.

Ограниченный отек, как правило, затрагивает затылочную и париетальную части полушарий головного мозга, базальные ганглии, ствол мозга и мозжечок. Быстро развивающаяся неврологическая симптоматика проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, нарушением зрения, сознания и изредка фокальным неврологическим дефицитом. Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии в большинстве случаев ассоциирован с внезапным повышением артериального давления и часто выявляется при эклампсии, заболе-

ваниях почек и гипертензивной энцефалопатии. Описан он также при лечении цитотоксичными и иммуносупрессивными препаратами, такими как цикло-спорин, такролин/ФК-506, цисплатин, цитарабин, веноглобулин, эритропоетин и интерферон альфа. Поражение головного мозга при задней лейкоэнцефалопатии лучше визуализируется на магнитно-резонансной компьютерной томографии (МРКТ). Характерным на T2 МРКТ является диффузная гиперинтенсивность преимущественно белого вещества париетоокципитальной части головного мозга, гораздо реже встречается поражение серого вещества головного мозга. В большин-

стве случаев компьютерная томография является достаточной для выявления гипоинтенсивного очага задней лейкоэнцефалопатии. Раннее выявление синдрома с последующим оптимальным контролем гипертензии или прекращением использования иммуносупрессоров играет решающую роль в благоприятном течении синдрома. При поздней диагностике и запоздалом лечении течение синдрома приобретает необратимый характер.

Описанные в статье клинические данные и радиологические исследования помогут в эффективном лечении болезни.

СВЯЗЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ

Ломтадзе И.Л., Вирсаладзе Д.К., Коплатадзе М.Г., Микашавидзе Т.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эндокринологии

Хорошо известно, что макроваскулярные заболевания, последствиями которых являются ишемия миокарда, инсульт, перемежающаяся хромота представляют основную причину смертности и инвалидности больных сахарным диабетом типа 2 (СД2). По статистическим данным показатель смертности среди больных СД2 по сравнению с таковыми без СД2 вдвое увеличился, а случаев осложнений – утроился [11].

В исследованиях с применением эугликемического клампирования показано, что 93% больных СД2 являются инсулинрезистентными (ИР) [9]. При нормальной β -клеточной функции для преодоления ИР развивается гиперинсулинемия (ГИ). Высокий показатель кардиоваскулярных заболеваний обнаруживается среди тучных больных СД2 и ГИ, дислипидемией (ДЛ) и гипертензией [2,7,8,10,12]. Зарубежными исследователями установлено, что ИР и ГИ типичны для лиц с ожирением и СД2 как при кардиоваскулярных заболеваниях, так и без них [4,13]. Таким образом, ИР и ГИ играют значимую роль в патогенезе метаболических нарушений и, соответственно, ассоциируются с большим риском развития СД2 и атеросклероза.

Для СД2 характерна так называемая «липидная триада»: увеличение концентрации триглицеридов (ТГ), снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобладание в крови мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) фенотипа В при относительно невысоком значении ЛПНП. Мелкие плотные частицы ЛПНП больше подвержены окислительной модификации, что замедляет их удаление из плазмы. ИР приводит к увеличению уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые содержат ТГ в избыточном количестве. Вторично снижается концентрация ЛПВП из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП в обмен на ТГ [1]. Имеются данные о корреляционной связи ИР с уровнями ЛПВП и ТГ [3]. Некоторые авторы [3,5] показали, что ИР или ГИ являются факторами риска ИБС. Менее изучена взаимосвязь ИР с другими макроваскулярными осложнениями СД2.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение связи инсулинорезистентности с осложнениями сахарного диабета типа 2 и метаболическими и антропометрическими параметрами.

Материал и методы. Нами исследованы 44 больных СД2 (ср. возраст – 49,1±8,7 лет). Дизайн исследования был определен следующим образом: каждому пациенту были разъяснены цель и задачи исследования, получено их согласие на участие в исследовании с гарантией защиты соответствующих этических норм. Всем пациентам определялись следующие клинико-лабораторные показатели: гликемия - натощак и постпрандиально глюкозооксидационным методом; С-пептидемия – натощак хемилюминцентным методом; гликозирированный гемоглобин (HbA_{1c}) - методом быстрой ион-обменной resin-сепарации; индексы β-клеточной функции (НОМА-%В), чувствительность к инсулину (НОМА-%S) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) - по модели НОМА [4]; показатели липидного обмена:

на: общий холестерин (ОХ), ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и индекс атерогенности (ИА) - биохимическим методом; индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ); показатели артериального давления (АД).

I группу составили 32 пациента, у которых средний показатель НОМА-IR составил 2,6±0,8, II группу - 12 пациентов со средним показателем НОМА-IR 0,9±0,3.

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы STATISTICA, v 6.0 (“StatSoft”, USA).

Результаты и их обсуждение. Показатели частоты осложнений и их суммы в группах приведены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели частоты осложнений и их суммы в группах

Осложнение	I группа		II группа		OR (95% CI)
	n=32	% от группы	n=12	% от группы	
ИБС	28	87,5%	7	58,3%	0,20 (0,40-0,95)
Неврологические осложнения	24	75,0%	11	91,7%	3,67 (0,41-33,02)
Ишемическая болезнь нижних конечностей	16	50,0%	8	66,7%	2,00 (0,50-8,00)
Сумма осложнений					
0	2	6,3%	2	8,3%	0,33 (0,04-2,69)
1	7	21,9%	5	8,3%	0,39 (0,09-1,62)
2	8	25,0%	5	41,7%	0,46 (0,12-1,89)
3	15	46,9%	1	8,3%	9,71 (1,12-84,30)

Из таблицы 1 явствует, что ИБС и все 3 осложнения достоверно чаще встречаются в I группе, т.е. у пациентов с ИР.

В таблице 2 приведены метаболические и антропометрические показатели больных по группам.

Таблица 2. Показатели углеводного и липидного обмена, артериального давления и ожирения в группах

Параметр	I группа n=32	II группа n=12	p
С-пептид, нг/мл	2,8±0,9	0,8±0,5	<0,001
Гликемия натощак, мг/дл	201,8±65,0	168,7±63,7	=NS
HbA _{1c} , %	9,9±1,7	10,4±1,7	=NS
НОМА-%В	40,5±21,8	44,5±42,5	=NS
НОМА-%S	35,0±12,4	126,6±56,7	<0,001
НОМА-IR	2,6±0,8	0,9±0,3	=0,001
ОХ, мг/дл	244,4±66,7	224,2±72,2	=NS
ТГ, мг/дл	248,9±72,4	183,5±42,3	=0,005
ЛПВП, мг/дл	36,2±6,8	42,8±7,3	=0,008
ЛПНП, мг/дл	150,9±58,4	145,4±50,9	=NS
ЛПОНП, мг/дл	57,1±16,3	36,7±14,1	<0,001
ИА	5,9±2,5	4,2±2,0	=0,041
Систолическое АД, мм.рт.ст.	138,6±24,4	116,4±20,1	=0,008
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	81,3±11,3	74,5±10,4	=NS
ИМТ, кг/м ²	30,9±4,3	24,6±4,5	<0,001
ОТ, см	108,5±11,2	93,3±12,2	<0,001

Как видно из таблицы 2, показатели ДЛ, АД и ожирения достоверно более выражены в группе пациентов с ИР.

Корреляционный анализ индекса НОМА-IR с метаболическими параметрами показал, что, в основном, он достоверно коррелирует с ЛПВП ($r=-0,452$, $p=0,009$), ЛПОНП ($r=-0,593$, $p<0,001$) и ИА ($r=0,518$, $p=0,002$).

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что ИР достоверно влияет на развитие макроваскулярных осложнений СД2, достоверно ухудшая показатели углеводного и липидного обмена, артериального давления и ожирения. Исходя из вышеизложенного, сделан вывод, что при лечении СД2, помимо компенсации гликемии, приоритетом является снижение ИР (включение инсулинсенситайзеров, физическая активность, снижение массы тела, уменьшение ежедневных доз инсулина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Доборджгинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Особенности диабетической дислипидемии и пути её коррекции: эффект статинов. Пробл. Эндокринолог. 2001; 47(5):35-40.
2. Bertoni A.G. et al. Insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Diabetes Care 2007; 30(11):2951-2956.
3. Bonora E., Formentini G., Calcaterra F. et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Diabetes Care 2002; 25:1135-1141.
4. Hedblad B., Nilsson P., Jansson L., Berglund G. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmö, Sweden. Diabet Med. 2000; 17(4): 299-307.
5. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for critical appraisal. Diabetologia 2005; 48: 1684-1689.
6. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Homeostasis model assessment. Diabetes 2001; 21: 2191-2192.
7. Reaven G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
8. Rutter M.K. et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Diabetes 2005; 54: 3252-3257.
9. Stern S.E., Williams K., Ferrannini E., DeFronzo R.A. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. Diabetes 2005; 54: 333-339.
10. Stumvoll M., Jacob S. Multiple sites of insulin resistance: muscle, liver and adipose tissue. Exp Clin Endocrinol, Diabetes 1999; 107: 107-110.

SUMMARY

THE RELATION OF INSULIN RESISTANCE WITH THE COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND METABOLIC PARAMETERS

Lomtadze I., Virsaladze D., Koplatadze M., Mikashavidze T.

Tbilisi State Medical University, Department of Endocrinology

The aim of our investigation was to study the relation of insulin resistance (IR) with the complications of diabetes mellitus type 2 (DM2) and metabolic parameters. 44 patients with DM2 (mean age – 49, $1\pm 8,7$ years) have been investigated. The parameters of carbohydrate metabolism, HOMA-indices, parameters of lipid metabolism and blood pressure have been determined. I group consisted of 32 patients with high mean value of HOMA-IR ($2,6\pm 0,8$), and II group - 12 patients with lower mean value of HOMA-IR ($0,9\pm 0,3$). The IHD frequency was significantly lower in II group ($OR=0,20$ ($0,40-0,95$)); and sum of macrovascular complications was significantly frequent in I group, i.e. in patients with IR ($OR=9,71$ ($1,12-84,30$)). In patients with IR serum C-peptide, triglycerides, HDL-cholesterol levels, systolic blood pressure, body mass index and waist circumference were significantly differed from analogous parameters of patients without IR. IR significantly impact on the development of macrovascular complications of DM2 and significantly worsen the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, blood pressure and body mass.

Therefore, we conclude that in addition to the good glycemic control the important goal of the treatment of DM2 is the reduction of insulin resistance (introduction of insulin sensitizing agents, physical activity, body mass reduction, the decrease of daily insulin injecting doses).

Key words: diabetes mellitus, complications of diabetes, insulin resistance, dyslipidemia, HOMA-IR.

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ

Ломтадзе И.Л., Вирсаладзе Д.К., Коплатадзе М.Г., Микашавидзе Т.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эндокринологии

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи инсулинорезистентности с осложнениями сахарного диабета типа 2 и метаболическими и антропометрическими параметрами.

Нами исследованы 44 больных сахарным диабетом типа 2 (СД2), средний возраст – 49,1±8,7 лет. Всем пациентам определялись показатели углеводного обмена; индексы β-клеточной функции (НОМА-%В), чувствительности к инсулину (НОМА-%S) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) по модели НОМА;

показатели липидного обмена и артериального давления. I группу составили 32 пациента, у которых средний показатель НОМА-IR составил 2,6±0,8, II группу - 12 пациентов, у которых средний показатель НОМА-IR составил 0,9±0,3. ИБС достоверно реже встречается во II группе (OR=0,20 (0,40-0,95)); макроваскулярные осложнения достоверно чаще встречаются в I группе, т.е. у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) - OR=9,71 (1,12-84,30). У пациентов с ИР показатели С-пептида, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности, систолического артериального давления, индекса массы тела и окружности талии достоверно отличаются от таковых у пациентов без инсулинорезистентности. ИР достоверно влияет на становление макроваскулярных осложнений СД2, достоверно ухудшая показатели углеводного и липидного обмена, артериального давления и массы тела. Исходя из вышеизложенного, сделан вывод, что при лечении СД2, помимо компенсации гликемии, приоритетом является снижение ИР (включение инсулинсенситайзеров, физическая активность, снижение массы тела, уменьшение ежедневных доз инсулина).

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ УРОВНЕЙ ЭНДОГЕННОГО И ЭКЗОГЕННОГО ИНСУЛИНА НА ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Ломтадзе И.Л., Вирсаладзе Д.К., Коплатадзе М.Г., Джанберидзе К.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эндокринологии

Ключевым механизмом в патогенезе метаболического синдрома являются инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ), которые способствуют развитию как метаболических, так и сердечно-сосудистых нарушений. В настоящее время ищутся средства, способствующие лучшей компенсации указанных нарушений у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) и снижению ИР - значимого фактора в развитии ангиопатий [6].

В практике часто встречаются случаи, когда при СД2 для преодоления инсулинорезистентности и компен-

сации гликемии все более повышают ежедневные дозы инсулина. При таких обстоятельствах, так или иначе, удается достичь компенсации углеводного обмена, хотя часто временно. Однако, менее известно о влиянии избыточных доз инсулина на развитие макроваскулярных осложнений СД2 и метаболические показатели. Атеросклеротическое повреждение крупных сосудов является следствием нарушения липидного обмена и трудно предположить, что контроль только за гипергликемией способен снизить повышенный риск макроангиопатий (ишемия миокарда, инсульт, перемежающаяся хромота) [1].

Хорошо известно, что часто у больных СД2, находящихся на инсулинотерапии, наблюдается инсулинорезистентность. Множество авторов [3-5,7] показали, что ИР или ГИ является прогностическим фактором развития артериальной гипертензии (АГ) и ИБС. Имеются некоторые данные о том, что инсулинотерапия при СД2 ассоциирована с повышенным риском ИБС и смертности [10]. Недавно появились сведения о том, что ГИ может являться не только результатом, но и причиной ИР [9]. Если на фоне инсулинотерапии обнаруживаются ГИ, прибавление массы тела, окружности талии (ОТ), артериального давления, нельзя судить об успешном лечении.

Целью данного исследования явилось изучение воздействия высоких уровней эндогенного и экзогенного инсулина на осложнения сахарного диабета типа 2 и метаболические параметры.

Материал и методы. Нами исследованы 62 больных СД2 (ср. возраст – 50,2±9,7 лет), находящихся на избыточных дозах инсулина.

Дизайн исследования был определен следующим образом: каждому пациенту разъяснены цель и задачи исследования, получено их согласие на участие и гарантирована защита этических норм. Всем пациентам определялись нижеприведенные клинико-лабораторные показатели: гликемия - натощак и постпрандиально глюкозооксидационным методом; С-пептидемия –

натощак хемиллюминесцентным методом; гликозированный гемоглобин (HbA_{1c}) - методом быстрой ион-обменной ресин-сепарации; индексы β-клеточной функции (НОМА-%В), чувствительность к инсулину (НОМА-%S) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) - по модели НОМА [6]; показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и индекс атерогенности (ИА) - биохимическим методом; индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ); показатели артериального давления (АД).

I группу составили 19 пациентов с высокими уровнями эндогенного (С-пептид – 3,3±0,5 нг/мл) и дозами экзогенного инсулина (65,2±17,7 ед.), II группу - 26 пациентов со средними уровнями эндогенного (С-пептид – 1,6±0,8 нг/мл) и дозами экзогенного инсулина (48,7±11,7 ед.), III группу - 17 пациентов с малыми уровнями эндогенного (С-пептид – 0,4±0,4 нг/мл) и дозами экзогенного инсулина (36,3±5,7 ед.).

Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики с помощью компьютерной программы STATISTICA, v 6.0 («StatSoft», USA).

Результаты и их обсуждение. Показатели частоты осложнений и их суммы в группах приведены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели частоты осложнений и их суммы в группах

Осложнения	I группа	II группа	III группа
	n=19 (% от группы)	n=26(% от группы)	n=17 (% от группы)
ИБС	15 (78,9%)	10 (38,5%)	7 (41,2%)
	OR (1-2)=6,00 (95%CI - 1,54-23,30); OR (1-3)=5,36 (95%CI - 1,24-23,21),		
Неврологические осложнения	19 (100,0%)	16 (61,5%)	13 (76,5%)
Ишемическая болезнь нижних конечностей	15 (78,9%)	9 (34,6%)	10 (58,8%)
	OR (1-2)=7,08 (95%CI - 1,80-27,80); OR (1-3)=5,36 (95%CI - 1,24-23,21),		
Сумма осложнений	15 (78,9%)	7 (26,9%)	6 (35,3%)
3	OR (1-2)=10,20 (95%CI - 2,50-41,39); OR (1-3)=8,13 (95%CI - 1,87-35,23),		

Из таблицы 1 следует, что ИБС, ишемическая болезнь нижних конечностей и все 3 осложнения достоверно чаще встречаются в I группе, т.е. у пациентов с ГИ.

В таблице 2 приведены метаболические и антропометрические показатели в группах.

Таблица 2. Показатели углеводного и липидного обмена, артериального давления и массы тела в группах

Параметр	I группа n=19	II группа n=26	III группа n=17
Гликемия натощак, мг/дл	210,9±69,8	207,1±69,9	195,2±79,2
HbA _{1C} , %	12,9±4,5	11,8±2,1	12,4±2,8
НОМА-%В	78,8±35,9	18,2±15,6	14,8±26,5
	P ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001		
НОМА-%S	35,0±10,7	46,8±10,2	137,8±56,4
	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		
НОМА-IR	2,8±0,8	2,1±1,2	0,7±0,3
	p ₁₋₂ =0,024; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		
ОХ, мг/дл	232,9±50,2	253,2±68,1	205,8±68,2
ЛПВП, мг/дл	37,3±6,3	37,5±7,7	44,9±8,7
	p ₁₋₃ =0,005; p ₂₋₃ =0,006		
ЛПНП, мг/дл	147,0±55,3	163,4±58,2	136,4±59,5
ЛПОНП, мг/дл	48,4±14,4	52,1±38,8	26,0±13,9
	p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,011		
ТГ, мг/дл	241,7±72,0	226,7±117,6	128,1±70,5
	p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,005		
ИА	5,5±2,2	6,1±3,1	3,8±1,9
	p ₁₋₃ =0,018; p ₂₋₃ =0,009		
Систолическое АД, мм.рт.ст.	154,7±19,8	144,8±17,7	144,4±36,6
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	86,8±10,0	86,2±9,5	81,5±11,7
ИМТ, кг/м ²	34,0±4,7	31,5±5,0	27,8±5,5
	p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,028		
ОТ, см	115,8±11,9	109,3±10,1	101,2±12,8
	p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,014		

Как видно из таблицы 2, показатели углеводного обмена достоверно не отличаются в группах. Показатели НОМА-индексов, липидного обмена и массы тела более выражены в группе пациентов с высокими уровнями эндогенного и экзогенного инсулина, а параметры АД достоверно не различаются в группах.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что высокие показатели эндогенного и экзогенного инсулина достоверно влияют на развитие макроваскулярных осложнений СД2 и достоверно ухудшают показатели липидного обмена и массы тела. На основании полученных данных сделан вывод, что при лечении СД2, помимо компенсации гликемии, важным звеном является контроль над инсулинемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Особенности диабетической дислипидемии и пути ее коррекции: эффект статинов. Пробл. Эндокринолог. 2001; 47(5):35-40.

2. Старкова Н.Т., Долгов В.В., Давыдов А.Л. и др. Влияние гиполипидемической терапии на состояние углеводного и липидного обмена и их гормональных регуляторов у больных СД2. Пробл. Эндокринолог. 2003; 49(1):24-26.

3. Hedblad B., Nilsson P., Janzon L., Berglund G. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo, Sweden. Diabet Med. 2000; 17(4): 299-307.

4. Kahn R., Buse J., Ferranini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for critical appraisal. Diabetologia 2005; 48: 1684-1689.

5. Kashiwabara H. et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and HOMA's index predict subsequent development of hypertension. J Hypert., 2000; 18(1): 83-88.

6. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Homeostasis model assessment. Diabetes 2001; 21: 2191-2192.

7. Penesova A., Radikova Z., Cizmanova E., Blazicek P., Huckova M. Normal glucose disposal and decreased insulin sensitivity in young normal weight men with non-treated hypertension. Abstract volume of the 40th annual meeting of EASD, Munich (Germany) 2004: 416.

8. Sanchez-Largo E. et al. C-peptide as a new hypertensive factor, independent of the degree of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Abstract volume of the 40th annual meeting of EASD, Munich (Germany) 2004: 404.
9. Michael H. Sh., Yuping Xu, Janskrha et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia. is hyperinsulinemia the cart or the horse? Diabetes Care 2008; 31: 262-268.
10. Smooke S., Horvich T. B., Fonarow g. c. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. Am. Heart. J. 2005; 149(1): 168-174.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF HIGH LEVELS OF ENDOGENOUS AND EXOGENOUS INSULIN ON THE COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES AND METABOLIC PARAMETERS

Lomtadze I., Virsaladze D., Koplatadze M., Djanberidze K.

Tbilisi State Medical University, Department of Endocrinology

The aim of our investigation was to study the influence of high levels of endogenous and exogenous insulin on the complications of type 2 diabetes and metabolic parameters. 62 patients with DM2 (mean age – 50,2±9,7 years) have been investigated. The parameters of carbohydrate metabolism, HOMA-indices, parameters of lipid metabolism, blood pressure, BMI and waist circumference have been determined. I group consisted of 19 patients with high levels of endogenous insulin (C-peptide – 3,3±0,5 ng/ml) and daily exogenous insulin doses (65,2±17,7 units); II group - 26 patients with moderate levels of endogenous insulin (C-peptide – 1,6±0,8 ng/ml) and daily exogenous insulin doses (48,7±11,7 units); and III group - low levels of endogenous insulin (C-peptide – 0,4±0,4 ng/ml) and daily exogenous insulin doses (36,3±5,7 units). The IHD frequency was significantly higher in I group in comparison with II and III [OR=6,00 (1,54-23,30) and OR=5,36 (1,24-23,21), respectively]; and sum of macrovascular complications was significantly frequent in I group [OR=10,20 (2,50-41,39) and OR=8,13 (1,87-35,23)]. In patients with high levels of serum C-peptide and daily doses of exogenous insulin HOMA indices, triglycerides, HDL-cholesterol levels, body mass index and waist circumference were significantly differed from analogous parameters of patients of other groups. High values of endogenous and exogenous insulin significantly impact on the development of macrovascular complications of DM2 and significantly worsen the parameters of lipid metabolism and body mass. On the basis of obtained data we conclude that in addition to the good glycemic control the important goal of the treatment of DM2 is the control of insulinemia.

Key words: diabetes mellitus, complications of diabetes, insulin resistance, dyslipidemia, CHD.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ УРОВНЕЙ ЭНДОГЕННОГО И ЭКЗОГЕННОГО ИНСУЛИНА НА ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Ломтадзе И.Л., Вирсаладзе Д.К., Коплатадзе М.Г., Джанберидзе К.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эндокринологии

Целью данного исследования явилось изучение воздействия высоких уровней эндогенного и экзогенного инсулина на осложнения сахарного диабета типа 2 и метаболические параметры.

Нами исследованы 62 больных сахарным диабетом типа 2 (СД2), средний возраст – 50,2±9,7 лет. Всем пациентам определялись показатели углеводного обмена; индексы β-клеточной функции (НОМА-%В), чувствительность к инсулину (НОМА-%S) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) по модели НОМА; показатели липидного обмена и артериального давления. I группу составили 19 пациентов с высокими уровнями эндогенного (С-пептид – 3,3±0,5 нг/мл) и дозами экзогенного инсулина (65,2±17,7 ед.), II группу - 26 пациентов со средними уровнями эндогенного (С-пептид – 1,6±0,8 нг/мл) и дозами экзогенного инсулина (48,7±11,7 ед.), III группу - 17 пациентов с малыми уровнями эндогенного (С-пептид – 0,4±0,4 нг/мл) и дозами экзогенного инсулина (36,3±5,7 ед.). Ишемическая болезнь сердца достоверно чаще встречается в I группе по сравнению со II и III группами (OR=6,00 (1,54-23,30) и OR=5,36 (1,24-23,21), соответственно); макроваскулярные осложнения также достоверно чаще обнаруживаются в I группе (OR=10,20 (2,50-41,39) и OR=8,13 (1,87-35,23), соответственно). У пациентов с высокими показателями С-пептида и ежедневных доз экзогенного инсулина НОМА-индексы, уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности, индексы массы тела и окружности талии достоверно отличаются от параметров пациентов остальных групп. Высокие показатели эндогенного и экзогенного инсулина достоверно влияют на становление макроваскулярных осложнений СД2 и достоверно ухудшают показатели липидного обмена и массы тела. На основании полученных данных сделан вывод, что при лечении СД2, помимо компенсации гликемии, важным звеном является контроль над инсулинемией.

«МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ» ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Мамамтавршвили Н.Д., Саникидзе Т.В., Павлиашвили Н.С., Квирквелиа А.А., Нарсия Э.В.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили;
Тбилисский государственный медицинский университет*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - клинический синдром, обусловленный повреждением миокарда различной этиологии, характеризующийся прогрессирующей систолической и/или диастолической дисфункцией миокарда. ХСН сопутствует высокий уровень смертности, по данным некоторых авторов, превышающий смертность от онкологических заболеваний [6]. Необходимо также отметить непрерывное увеличение числа пациентов с этим синдромом в развитых странах [5,7]. В связи с этим выявление и углубленное исследование новых аспектов многофакторного патогенеза ХСН и поиск новых методов профилактики и лечения этого синдрома являются актуальной медико-социальной проблемой.

В последнее время внимание ученых привлекают вопросы метаболизма миокарда и выявление новых терапевтических путей, направленных на коррекцию их нарушений, обнаруживающихся при ХСН. Известно, что основным фактором, способствующим переходу компенсированной ХСН в декомпенсированную стадию, является ремоделирование миокарда [9]. Ремоделирование миокарда проявляется как в структурных изменениях кардиомиоцитов и увеличении геометрических размеров камер сердца, так и функциональных изменениях, сопровождающихся специфическими нарушениями метаболизма миокарда в условиях хронической гипоперфузии. Наиболее значимые изменения в процессе ремоделирования миокарда происходят на клеточном и субклеточном уровнях, где закладывается основа для формирования макроструктурных сдвигов, впоследствии способствующих развитию ХСН; причем многие из этих изменений связаны с нарушением энергетического метаболизма кардиомиоцитов.

Снижение оксигенации кардиомиоцитов вызывает угнетение аэробного синтеза АТФ. Компенсаторная активация энергогенеза в ишемическом миокарде восполняется усилением гликолиза, сопровождающимся быстрым истощением запасов гликогена. В результате накапливается лактат, разобщается окислительное фосфорилирование, развиваются лактоацидоз и перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} . Лактоацидоз активизирует фосфолипазу A_2 , обуславливающую повреждение мембранных структур и

инициирует процессы перекисного окисления липидов. В результате формируется гипоксический тип метаболизма миокарда.

М. van Bilsen и соавторы [12] в 2004 г. впервые ввели термин «метаболическое ремоделирование», который включает целый ряд патогенетических факторов. Учитывая широкие дебаты, касающиеся метаболической дисфункции при ХСН, нами выделены некоторые наиболее значимые патогенетические аспекты этого синдрома. Важнейшим классическим проявлением «метаболического ремоделирования» при ХСН являются изменения энергетического метаболизма миокарда, связанного с клеточным энергодефицитом, нарушением функционирования митохондрий и переходом миокарда на утилизацию свободных жирных кислот. Можно выделить 3 основных аспекта нарушения энергетического метаболизма миокарда при ХСН: нарушение образования, транспорта и использования энергии.

Вторым проявлением «метаболического ремоделирования» является изменение активности внутриклеточных ферментов, выполняющих регуляторные функции - NO-синтазы, протеинкиназы С, митоген-активируемых протеинкиназ, играющих значимую роль в клеточном метаболизме. Эти изменения происходят с помощью системы ядерных транскрипционных факторов, участвующих в регуляции экспрессии различных внутриклеточных белков, метаболической активности межклеточного вещества и интерстиции миокарда, что приводит к усилению коллагенообразования фибробластами.

Особого внимания в процессе ремоделирования заслуживают молекулярные изменения в кардиомиоцитах, обуславливающие инициацию и усиление процесса апоптоза и некроза кардиомиоцитов, что, в основном, способствует прогрессированию клинических признаков ХСН. Некроз кардиомиоцитов чаще возникает в результате длительной ишемии миокарда. Апоптоз - энергозависимый процесс клеточной гибели, ассоциированный с экспрессией специфических рецепторов на поверхности клетки, обладающих повышенным сродством с циркулирующим провоспалительным цитокином [3].

Важная роль в прогрессировании ХСН принадлежит не только метаболическим изменениям кардиомиоцитов, но и элементам стромы миокардиальной ткани, представленных как клетками (фибробласты, макрофаги), так и фибриллярными структурами (коллаген, эластин и т.д.). Эти изменения развиваются посредством двух, одновременно протекающих процессов – интенсивной продукции коллагена фибробластами, с одной стороны, и протеолитической его деградации – с другой. Усиление коллагенообразования фибробластами, как на месте повреждения вместо утраченных кардиомиоцитов, так и в топографически удаленных отделах сердца, запускается паракринным путем сигнальными молекулами – ангиотензином II, эндотелином, альдостероном и др. [6]. Фиброз интерстиция сопровождается разрастанием соединительной ткани и обуславливает развитие сократительной дисфункции сердца при ХСН. В свою очередь, растворение коллагеновых сшивок между соседними пучками кардиомиоцитов, обусловленное протеолитической деградацией коллагена, приводит к взаимному скольжению кардиомиоцитов под действием усиленного при ХСН напряжения в стенке желудочка [13]. Именно этот процесс приводит к увеличению объема желудочков и одновременному истончению их стенок. Протеолитическая деградация коллагена осуществляется матриксными металлопротеиназами, которые вырабатываются в фибробластах, эндотелиоцитах и воспалительных клетках, в частности, нейтрофилах и макрофагах. Активность матриксных металлопротеиназ, в значительной мере, определяется активностью их проферментов и интенсивностью экспрессии соответствующих генов. Интенсификация транскрипции генов происходит под действием тромбоцитарного фактора роста различных воспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α), накапливающихся в организме вследствие общего системного воспаления, характерного для атеросклероза [2,4]. На сегодняшний день известно до 14-и различных типов матриксных металлопротеаз.

Согласно иммуновоспалительной концепции развития ХСН, гемодинамическая перестройка и гипоксия, являющиеся важными звеньями патогенеза этого синдрома, индуцируют иммунологические изменения. При этом образуются провоспалительные цитокины: TNF- α , интерлейкин 1, интерлейкин 6 [1,2,6]. В 1990 г. было выявлено, что TNF- α является важнейшим маркером, а также одной из причин развития сердечной недостаточности [2,4,6]. Установлено, что повышенный уровень TNF- α активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, ассоциируется с IV функциональным классом ХСН и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза течения заболевания [13]. Избыточная продукция цитокинов может происходить в миокарде, экстрамиокардиальном пространстве под воздействием бактериальных эндотоксинов

[3]. Миокардиальная продукция цитокинов объясняет развитие ХСН с позиций гемодинамической перестройки в виде повышенного уровня конечно-диастолического давления в полости левого желудочка, что приводит к состоянию диастолического стресса. Гипотеза экстрамиокардиальной продукции цитокинов объясняет возникновение эндотелиальной дисфункции, нарушения эндотелийзависимой дилатации сосудов, тканевой гипоксии, увеличения уровня свободных радикалов вследствие повреждения миокарда и снижения сердечного выброса. Вероятность бактериальной продукции цитокинов связывает избыточную продукцию цитокинов с явлениями венозного застоя в кишечнике, тканевой гипоксии, способствующих повышенной проницаемости стенки для бактерий эндотоксинов. Основой указанных изменений являются повреждения миокарда и снижение сердечного выброса [10].

Провоспалительные цитокины стимулируют продукцию эндотелина и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), избыточная активация которых способствует развитию окислительного стресса, апоптоза, кальциевой перегрузки и прогрессированию миокардиальной дисфункции при ХСН [11]. В последние годы внимание исследователей направлено на изучение роли свободных радикалов кислорода в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Помимо активированных иммунных клеток, источниками свободнорадикальных форм кислорода в миокарде являются также митохондриальные ферменты внутренней (убисемихинон) и наружной (НАД.Р-Н-оксидаза) митохондриальных мембран, а также другие ферментные системы, активирующиеся в условиях гипоксического метаболизма миокарда (ксантиноксидаза, окисление простагландинов, катехоламинов и т.д.). Индуцируемые гипоксией процессы перекисного окисления липидов вызывают повреждение кардиомиоцитов, которые характеризуются высокой чувствительностью к реактивным соединениям кислорода из-за недостатка в них антиоксидантных систем.

Особое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в последнее время придается содержанию оксида азота [8,11]. Низкое содержание NO является причиной уменьшения реактивности кровеносных сосудов, активации агрегации тромбоцитов, развития тромбозов, адгезии форменных элементов к стенкам сосудистого русла, что играет значимую роль в патогенезе таких заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром и др. В исследованиях последних лет установлено, что значительная роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит понижению содержания NO не только за счет снижения его синтеза, но и его биологической деградации, что, в основном, протекает

при взаимодействии NO с реактивными соединениями кислорода. В результате образуется цитотоксический пероксинитрит, который вызывает нитрирование аминокислот и липопротеинов, фрагментацию белков [10], окисление липопротеинов низкой плотности (которые в свою очередь ингибируют eNOS), повреждает эндотелий, нарушает функционирование простаглицлин-синтазной системы (блокирует синтез простаглицлина и усиливает синтез тромбоксана), характеризуется вазоконстрикторной активностью, ингибирует супероксид-дисмутазу, способствует развитию окислительного стресса в ткани миокарда [10].

Применение препаратов метаболического действия в лечении больных ХСН патогенетически обосновано и широко используется в медицинской практике. Критериями эффективности лечения СН являются увеличение продолжительности жизни, уменьшение смертности, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, уменьшение нейрогуморальных сдвигов, замедление прогрессирования сердечной недостаточности.

Таким образом, изменения в миокарде при ХСН являются следствием «метаболического ремоделирования», ликвидация которых представляет перспективную область исследования и открывает новые возможности для разработки средств фармакологической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. Украинск. мед. ж. 1996; 6(14): 51-58.
2. Шляхто Е.В., Галагудза М.М. Нифонтов Е. М. Цырлин В. А. Рыжкова Д. В. Метаболизм миокарда при сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии. Ж. Сердечная недостаточность 2006; 6(4): 148-155.
3. Adamopoulos S., Parissis J.T., Kremastinos D.T. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. Eur. J Heart Fail. 2001; 3(5): 417-426.
4. Conraads V.M., Bosmans J.M., Vrints C.J. Chronic heart failure: an example of a systemic Chronic inflammatory disease resulting in cachexia. Int. J.Cardiol. 2002; 85(1) 33-49.
5. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure. Eur. Heart J. 1997; 18: 208-223.
6. Hoshijima M., Chien K.B. Mixed signals in heart failure: cancer rules J. Clin invest. 2002; 109 (7): 849-855.
7. Jessup M., Brozena S. Heart failure N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2007-2018.
8. Jugdutt B.I. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough? Circulation 2003; 108 (11): 1395-1403.

9. Gaballa M.A., Goldman S. Ventricular remodelling in heart failure. J. Card. Fail. 2002; 8476-485.
10. Liaudet L., Soriano F.G., Szaby C. Biology of nitric oxide signaling. Crit Care Med. 2000; 28 (4 Suppl): 37-52.
11. Massion P.B., Feron O., Dessy G. et al. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. Circ. Res. 2003; 93(5): 388-398.
12. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J. et al. Metabolic remodeling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? Cardiovasc. Res. 2004; 61(2): 218-226.
13. Wilson E.M., Spinale F.G. Myocardial remodeling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium. Ann. Med. 2001; 33 (9): 623-634.

SUMMARY

SOME ASPECTS OF "METABOLIC REMODELING" OF MYOCARD DURING CHRONIC HEART FAILURE

Mamamtavrishvili N., Sanikidze T., Pavliashvili N., Kvirkvelia A., Narsia E.

Tbilisi State University; Tbilisi State Medical University

Review provides different mechanisms of "metabolic remodeling" of myocard during Chronic Heart Failure (CHF) including disorder of myocardial energy metabolism, changed activity of intracellular regulatory enzymes, metabolic activity of myocardial interstitium, different metabolic pathways leading to apoptosis of cardiomyocytes. The liquidation of results "metabolic remodeling" of myocardium prospects the new possibilities for development of pharmacological modulators of myocardial metabolic dysfunction in CHF.

Key words: metabolic remodeling, Chronic Heart Failure, nitric oxide, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

«МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ» ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Мамамтавршвили Н.Д., Саникидзе Т.В., Павлиашвили Н.С., Квирквелия А.А., Нарсия Э.В.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили; Тбилисский государственный медицинский университет

В статье обсуждаются различные механизмы «метаболического ремоделирования» при хронической сердечной недостаточности (ХСН), включая нарушения энергетического метаболизма миокарда, из-

менения активности внутриклеточных регуляторных ферментов, метаболическую активацию интерстиция миокарда, метаболические пути развития апоптоза кардиомиоцитов. Ликвидация последствий

«метаболического ремоделирования» миокарда в условиях ХСН является перспективной областью исследования для разработки средств фармакологической коррекции.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ХОЛИСАЛ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА

Иверели М.Б., Абашидзе Н.О., Гогшвили Х.Б.

*Тбилисский государственный медицинский институт,
департамент терапевтической стоматологии;*

Грузино-немецкий центр дентальной имплантации „HBI-dent”

В лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта большое значение придается адекватному подбору применяемых местно препаратов. При вышеуказанных заболеваниях следует применять комплексное лечение с учетом индивидуальных особенностей больного, что подразумевает комплекс местной и общей терапии. Любое вмешательство при лечении пародонтита направлено на устранение патогенетических факторов и клинических проявлений [1-3].

При воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта, в основном, происходит нарушение ее целостности, обусловленное альтерацией тканей, возрастанием проницаемости микрососудов, вызывающих нарушение функции слизистой оболочки полости рта. Клинически это проявляется гиперемией, отеком, болезненностью и кровоточивостью слизистой оболочки [2,4,5].

В практической стоматологии применяются противовоспалительные препараты различных групп – антибиотики, сульфаниламиды, антипаразитарные и препараты ряда нитрофурана и др. Однако, не все из них оказывают одновременно эпителизирующее и болеутоляющее действие. Препарат холисал (“Jelfa”, Польша) характеризуется четко выраженным противовоспалительным, дезодорирующим, болеутоляющим и эпителизирующим действием.

Один грамм геля холисал содержит 87,1 мг салицилата холина и 0,1 мг хлорида цетилкониума. Салицилат

холина обеспечивает противовоспалительное и слабое болеутоляющее действие, а хлорид цетилкониума усиливает его. В состав геля входит также гидроксиэтилцеллюлоза, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, глицерол, анисовое масло, этанол и не более 1,0 г воды. Метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат являются бактериостатиками и обеспечивают дезинфицирующее действие холисала.

Применение лечебных препаратов, мазей, эмульсий, желе и растворов в терапии пародонтита часто не приносит желаемого эффекта. Медикаменты довольно быстро смываются, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями полости рта. Холисал после аппликации длительное время остается на слизистой оболочке полости рта и оказывает пролонгированное воздействие.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности препарата холисал при лечении различных форм пародонтита.

Материал и методы. Нами обследованы 36 больных пародонтитом в возрасте 18-36 лет. Больные, в зависимости от тяжести заболевания, были разделены на три группы – легкая форма пародонтита (I группа), средняя (II группа) и тяжелая (III группа) по 12 в каждой. Больные состояли на учете в департаменте терапевтической стоматологии Тбилисского государственного медицинского университета и в Грузино-немецком центре дентальной имплантации “HBI-dent”.

Всем пациентам индивидуально подбирали средства личной гигиены. До начала лечения забирали мазок из полости рта и с учетом результата микробиологического анализа проводили общее противовоспалительное лечение. Аппаратом "Pieson master" (Швейцария) убирали поддесневые и наддесневые камни и отложения, а при наличии показаний проводили глубокий кюретаж. Лечение проводилось по разработанной нами схеме. В комплексе лечения каждому больному местно применялся холисал. Кроме того, пациенту рекомендовали строго соблюдать гигиену полости рта. Курс лечения продолжался, в среднем, 8-10 дней в зависимости от формы и течения заболевания.

Эффективность проведенного лечения оценивалась с учетом субъективных данных пациента и средних показателей клинических индексов. У всех пациентов до и после лечения определялся гигиенический индекс (ГИ) по методу Федорова Ю.А. и Володкина В.В.; упрощенный гигиенический индекс (УГИ) - по Green J. и

Vermillion J., индекс гингивита (ИГ) - по Loe H. и Silness J. и пародонтальный индекс (ПИ) - по Russel A.

Результаты и их обсуждение. Средние показатели клинических индексов при легкой форме пародонтита составили ГИ=2,1±0,751, УГИ=1,4±0,67, ИГ=1,7±0,78, ПИ=0,8±0,34; при средней тяжести заболевания - ГИ=2,57±1,02, УГИ=2,18±0,81, ИГ=1,95±0,8, ПИ=3,9±1,1; а при тяжелой форме пародонтита - ГИ=3,9±1,25, УГИ=2,5±0,8, ИГ=2,9±1,2, ПИ=7,8±1,62.

Определение клинических индексов после окончания курса лечения показало, что при легкой форме пародонтита ГИ=1,1±0,32, УГИ=0,17±0,05, ИГ=1,01±0,6, ПИ=0,15±0,04; при средней тяжести заболевания - ГИ=1,26±0,5, УГИ=0,65±0,4, ИГ=1,12±0,71, ПИ=1,2±0,4; а при тяжелой форме пародонтита - ГИ=1,45±0,54, УГИ=0,5±0,29, ИГ=1,65±0,8, ПИ=2,0±0,45 (таблица). Изменения средних показателей клинических индексов подтверждают эффективность проведенного нами лечения.

Таблица. Средние показатели клинических индексов при пародонтите различной тяжести до и после лечения

Клиническая форма заболевания Индексы	Легкая форма		Средняя тяжесть		Тяжелая форма	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гигиенический	2,1±0,75	1,1±0,35	2,57±1,02	1,26±,5	3,9±1,25	1,45±0,54
Упрощ. гигиенический	1,4±0,67	1,7±0,05	2,18±0,81	0,65±0,4	2,5±0,8	0,5±0,29
Гингивита	1,7±0,78	1,06±0,6	1,95±0,8	1,12±0,71	2,9±1,2	1,05±0,8
Пародонтальный	0,8±0,34	0,15±0,04	3,9±1,1	1,2±0,4	7,8±1,62	2,0±0,45

Результаты проведенного нами лечения выявили, что положительный терапевтический эффект был достигнут у всех пациентов. Обезболивание слизистой оболочки начиналось спустя несколько минут после аппликации. Холисал прост и удобен в применении, не вызывает раздражения слизистой оболочки ротовой полости. Из всех пациентов только у двух местно отмечалось ощущение жжения, которое исчезало без всякого вмешательства.

Наблюдения выявили, что холисал действует пролонгировано, обладает четко выраженным противовоспалительным, дезодорирующим и болеутоляющим действием, удобен и прост в применении, не вызывает раздражения слизистой оболочки ротовой полости, не создает пациенту неудобств; в редких случаях вызывает временное ощущение жжения.

Исходя из всего вышеизложенного следует заключить, что холисал успешно может быть применен в комплексном лечении всех форм пародонтита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барео Г.М., Лемецкая Т.И. Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение. М.: ВУНМИЦ; 1996: 56-84.
2. Григорьян А.С., Грудиянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение. Руководство для врачей. М.: 2004; 287.
3. Грудиянов А.И. Пародонтология - избранные лекции. М.: 1999; 13-26.
4. Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: 2001; 138-165.
5. Ковалева О.В. Лечение хронического генерализованного пародонтита с применением куриозина. Пародонтология 2006; 3: 87-90.
6. Малышева М.В. Местное лечение воспалительных заболеваний пародонта. Институт стоматологии 2002; 16-17.
7. Чуико А.Н. О некоторых особенностях биомеханики пародонта. Пародонтология 2006; 3: 22-26.
8. Цепов Л.М. Лечение хронического генерализован-

ного пародонтита: движение стоматологов по замкнутому кругу. Является ли оно эффективным? Пародонтология 2006; 3: 3-5.
9. Ainamo A., Ainamo J. Location of the mucogingival

junction 18 years after apically repositioned flap surgery. J. Clin. Periodontology 2004; 19: 49-52.
10. Lindhe J. Textbook of Clinical Periodontology. Copenhagen: 1994.

SUMMARY

CHOLISAL IN THE COMPLEX TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE

Iverieli M., Abashidze N., Gogishvili Kh.

Tbilisi State Medical University, Department of Therapeutic Stomatology

The aim of our research was to evaluate efficiency of medicine Cholisal in complex treatment of periodontitis. During the research 36 patients with periodontitis (from 18 to 36 years old) were examined and treated.

The patients were divided into 3 groups according to severity of periodontitis. Each group included 12 patients.

For studying the efficiency of treatment both objective and subjective data was used. In case of mild severity of disease clinical indices were: HI=2,1±0,75; Ghi=1,4±0,67;

Gi=1,7±0,78, PI=0,8±0,34. In case of moderate severity of disease clinical indices were: HI=2,57±1,02; GHI=2,18±0,81; GI=1,95±0,8, PI=3,9±1,1. In case of severe disease – HI=3,9±1,25, GHI=2,5±0,8, GI=2,9±1,2, PI=7,8±1,62. Clinical study has shown that Cholisal enables successful treatment of periodontitis. It has prolonged, antiinflammatory, dezodorant and analgesic effect. Our investigation revealed that xolisale can be recommended in complex treatment of periodontal disease.

Key words: periodontal disease, cholisal.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ХОЛИСАЛ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА

Ивериели М.Б., Абашидзе Н.О., Гогишвили Х.Б.

*Тбилисский государственный медицинский институт, департамент терапевтической стоматологии;
Грузино-немецкий центр дентальной имплантации „HBI-dent”*

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения препарата холисал при лечении различных форм пародонтита.

Нами обследованы 36 больных пародонтитом в возрасте 18-36 лет. Больные были разделены на три группы в зависимости от тяжести заболевания – легкая форма пародонтита (I группа), средняя (II группа) и тяжелая (III группа), по 12 в каждой.

Эффективность проведенного лечения оценивалась с учетом субъективных данных больного и средних показателей клинических индексов. У всех пациентов до и после лечения определялся гигиенический индекс (ГИ) по методу Федорова Ю.А. и Володкина В.В.; упрощенный гигиенический индекс (УГИ) - по Green J. и Vermillion J., индекс гингивита (ИГ) - по Loe H. и Silness J. и пародонтальный индекс (ПИ) - по Russel A.

Средние показатели клинических индексов до лечения при легкой форме пародонтита составляли ГИ=2,1±0,75, УГИ=1, ±0,67, ИГ=1,7±0,78, ПИ=0,8±0,34; при средней тяжести заболевания - ГИ=2,57±1,02, УГИ=2,18±0,81, ИГ=1,95±0,8, ПИ=3,9±1,1; а при тяжелой форме пародонтита - ГИ=3,9±1,25, УГИ=2,5±0,8, ИГ=2,9±1,2, ПИ=7,8±1,62. После завершения курса лечения при легкой форме пародонтита клинические индексы составили ГИ=1,1±0,32, УГИ=0,17±0,05, ИГ=1,01±0,6, ПИ=0,15±0,04; при средней тяжести заболевания - ГИ=1,26±0,5, УГИ=0,65±0,4, ИГ=1,12±0,71, ПИ=1,2±0,4; при тяжелой форме пародонтита - ГИ=1,45±0,54, УГИ=0,5±0,29, ИГ=1,65±0,8, ПИ=2,0±0,45. Выявленные нами в результате лечения изменения средних показателей клинических индексов подтверждают эффективность проведенного нами лечения.

Таким образом, следует заключить, что холисал действует пролонгировано, обладает четко выраженным противовоспалительным, дезодорирующим и болеутоляющим действием, удобен и прост в применении, не вызывает раздражения слизис-

той оболочки ротовой полости, не создает пациенту неудобств, в редких случаях вызывает временное ощущение жжения. Холисал успешно может быть применен в комплексном лечении всех форм пародонтита.

IN VITRO ANTIFUNGAL AND ANTILEISHMANIAL ACTIVITIES OF STEROIDAL SAPONINS FROM ALLIUM LEUCANTHUM C. KOCH A CAUCASIAN ENDEMIC SPECIES

Mskhiladze¹ L., Kutchukhidze¹ J., Chincharadze¹ D., Delmas² F., Elias³ R., Favel⁴ A.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacognosy, Georgia;

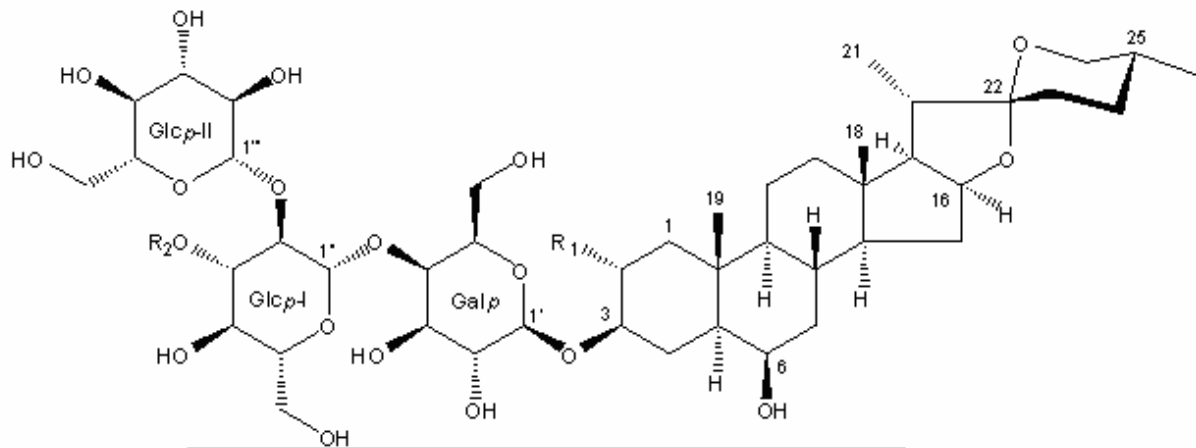
²University of Mediterranean Aix-Marseille (II), Laboratory of Parasitology,

³Laboratory of Pharmacognosy; ⁴Laboratory of Botany and Cryptogamy, France

Saponins are an important family of glycosylated secondary metabolites, widely distributed in the plant kingdom [10]. They are constitutive compounds and, due to their surface-active properties, they could be involved in plant defense, especially against fungal attacks [4]. Besides food, industrial and pharmaceutical applications, saponins are known as the main constituents of several plant drugs and folk medicines used worldwide [18]. Thus, their broad range of *in vitro* biological and pharmacological activities has long been investigated, especially the activity against human and plant pathogenic fungi and against parasites. Saponins consist of a non polar aglycone moiety linked to one (in monodesmosides) or more chains of oligosaccharides. Usually, they are divided into triterpenoid saponins and steroid, spirostanol and furostanol, saponins according to the structure of the aglycone. Triterpenoid saponins are almost exclusively present in dicotyledonous angiosperms when steroid ones occur mainly in the monocotyledons [19]. Obviously, their biological activity is linked to the structure of both the aglycone and the sugar moiety. The incredibly wide chemical diversity of saponins has led to a sustained and renewed interest in these compounds.

The present study focuses on the *in vitro* antiyeast and antileishmanial activities of five steroidal saponins, recently identified in *Allium leucanthum* C.Koch (Alliaceae). This plant known in Georgia as “whiteflower onion” is a Caucasian endemic species [9].

Material and methods. *Plant Material, Extraction and isolation.* The flowers of *Allium leucanthum* C.Koch were collected in Dmanisi region of Georgia (June 2005) and dried by microwave irradiation (Pr KS-22E, 850 W, 2450 MHz). A vouchered specimen is kept in the department of Pharmacognosy, Faculty of pharmacy, Tbilisi, Georgia (flowers N° AL 0605). Dried and powdered flowers of *Allium leucanthum* (500 g) were extracted with MeOH-H₂O (8:2 v/v, 3 L). After evaporation of solvent, the residue (79 g) was suspended in water and the saponins were extracted with *n*-BuOH. The *n*-BuOH extract (32 g) was chromatographed over Diaion HP 20, using MeOH-H₂O as eluant in gradient conditions (→100%). The spirostanol fraction was collected in MeOH-H₂O (7:3, v/v) and furostanols in MeOH-H₂O (5:5, v/v). The spirostanols were subjected to column chromatography on silica gel and eluted with CH₂Cl₂-MeOH-H₂O (45:14:2, v/v/v) to give: 1 (236 mg), 2 (28 mg), 3 (44 mg), 4 (15 mg) and 5 (10 mg). The purity of the compounds was not less than 98% by HPLC. The structures of the known compounds (1-5) were assigned by comparison of the ¹H and ¹³C-NMR spectral data, reported in the literatures and were identified as: yayoisoaponin C [14], erubosid B [2], aginoside [1], compound 3 [5] and trioside of agigenin [1] respectively. These glycoside saponins are described for the first time in the flower of *Allium leucanthum* C. Koch



Compound	R ₁	R ₂
Yayoisaponin C	OH	β-D-Glcp
Eruboside B	H	β-D-Glcp
Aginoside	OH	β-D-Xylcp
Compound 3	H	β-D-Xylcp
Trioside of agigenin	OH	H

Table 1. Structures of isolated compounds from *Allium leucanthum*

Tested products. Crude extract, spirostanoid fraction, furanstanoid fraction, yayoisaponin C, eruboside B, aginoside, trioside of agigenin and compound 3 of *Allium leucanthum*, were tested for their antifungal and antileishmanial activities. All samples were dissolved in dimethylsulphoxide (DMSO). Stock solutions were diluted to give serial two fold dilutions that were added to the medium, resulting in concentrations ranging from 0, 4 to 100 µg/ml. The final concentration of DMSO never exceeded 1% in antifungal assay and 0.5% in antileishmanial assay.

Antifungal assay. The antifungal activity was evaluated with an agar dilution method by using solidified (2% w/v Bactoagar Difco, Becton Dickinson, Sparks, MD) yeast nitrogen base (Difco) [9]. Nine reference yeast strains were used: *Candida albicans* ATCC 90029, *Candida albicans* ATCC 38248, *Candida albicans* Y0109, *Candida tropicalis* IP 1275-81, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida kefyr* Y0601, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida lusitanae* CBS 6936. A clinical isolate of *Cryptococcus neoformans* was also included. Strains were grown on Sabouraud dextrose agar (Difco) slants for 48 h at 28°C. Cells suspensions in 0.9 % sterile saline were adjusted turbidimetrically in order to match the turbidity of a 0.5 McFarland standard. Agar plates were inoculated in duplicate using a Steer apparatus (multipoint inoculator). They were incubated at 28°C for 48 h. The reference antifungal agent was am-

photericin B (sigma Chemical Co., St Louis, MO). The minimum fungicidal concentration (MFC) was defined as the first concentration showing no visible growth after the incubation time.

Antileishmanial assay. *In vitro* antileishmanial activity versus *Leishmania infantum* promastigotes and *in vitro* toxicity versus THP1 human monocyte were carried out using a colorimetric determination of viable cell amounts using the oxidation-reduction indicator Alamar Blue® according [12, 13]. The strain of *Leishmania* used was referenced as *Leishmania infantum* MHOM/78/LEM 75. The amastigote forms of *Leishmania* were co-cultured with THP1 human monocyte cell line (ATTC; Manassas VA USA). *Leishmania infantum* and THP1 human cells were incubated in the same medium RPMI supplemented with 10% foetal calf serum (Eurobio, Paris, France). The reference compound was amphotericin B. (Sigma). IC₅₀ promastigote was defined as the concentration of drug necessary to inhibit 50% of parasite growth. IC₅₀ monocytes was defined as the concentration of drug required to induce a 50% decrease of the cell growth. The antileishmanial activity against intracellular amastigotes was carried out by using macrophage THP1 / *leishmania* co-cultures as described [15]. IC₅₀ amastigotes was defined as the concentration of drug necessary to produce a 50% decrease of infected macrophages by comparison to control co-culture [6].

Results and their discussion. As shown in table 2, all the tested yeast species were inhibited at 100 µg/ml and most often at less by the spirostanoid fraction. The furostanoid fraction exhibited MFC values higher than 100 µg/ml and it was considered inactive. This observation is in agreement with most of the structure-activity relationship studies with steroidal saponins [17, 7]. The five monodesmosidic spirostanol glycosides tested exhibited a similar broad spectrum of antiyeast activity. As expected, the most susceptible yeast species was *C. glabrata* and the least susceptible was *C. lusitanae* [7,8]. The antifungal activity of yayoisaponin C, previously detected against *Mortierella ramanniana*, was thus confirmed and extended [16]. Compound 3 was the most active compound with MFC from

≤6,25 to 25 µg/ml. However, the activity was lower than those of the reference antifungal agent. Based on these results, some structure-activity relationships were established. On comparing the activity of yayoisaponin C with those of eruboside, and the activity of aginoside with those of compound 3 it is clearly seen that β-chlorogenin as aglycone improves the antiyeast activity. trioside of agigenin comparison of yayoisaponin C with aginoside and of eruboside with compound 3 revealed a better antiyeast activity when the branched oligosaccharide side chain is substituted by xylose rather than by glucose. The great contribution of xylose to the antifungal activity has been recently reported by [17] in spirostanol saponins from *Asparagus acutifolius* (Liliaceae).

Table2. In vitro ant yeast activity of crude extract, fractions and of steroidal saponins from *Allium leucanthum*, given as MFC (µg/ml)

Compound	Yeast strains*									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
crude extract	60	30	120	120	30	30	120	60	500	30
furostanoid fraction	-**	-	-	-	-	-	-	-	-	-
spirostanoid fraction	50	50	50	>100	25	25	50	50	>100	12,5
yayoisaponin C	50	50	50	>100	50	25	100	50	>100	12,5
eruboside B	25	12,5	25	50	12,5	12,5	25	25	50	6,25
aginoside	25	12,5	12,5	50	6,25	6,25	12,5	12,5	50	6,25
compound 3	12,5	12,5	12,5	25	≤6,25	≤6,25	12,5	≤6,25	25	≤6,25
trioside of agigenin	25	25	25	100	12,5	12,5	25	25	100	6,25
amphotericin B	1,56		1,56	12,5	3,12	0,78	0,78	3,12	1,56	0,78

*1=*C. albicans* ATCC 90029; 2=*C. albicans* ATCC 38248; 3=*C. albicans* Y0109; 4=*C. tropicalis* IP 1275-8; 5=*C. parapsilosis* ATCC 22019; 6=*C. glabrata* ATCC 90030; 7=*C. kefyri* Y0601; 8=*C. krusei* ATCC 6258; 9=*C. lusitanae* CBS 6936; 10=*Cryptococcus neoformans*; ** - no activity in tested concentration range

Results concerning antileishmanial activity are reported in table 3. All the tested compounds were more toxic on promastigote forms than on THP1 cells. With regard to amastigotes, the parasitic forms found in human cells, the spirostanoid fraction and the furostanoid fraction showed similar low IC₅₀ amastigotes (0,7 µg/ml, 0,9 µg/ml). For the spirostanoid, the ratio between antiproliferative and antiparasitic activity was calculated:

IC₅₀monocytes /IC₅₀amastigotes = 13, 4 = SI. This interesting specificity index, SI =13,4 suggested that the spirostanoid fraction was ten fold more active on *Leishmania* amastigotes than on human cells. It suggested that an amastigote specific pathway could be concerned by this toxicity. However, whatever the concentration tested, all saponins isolated from this fraction were toxic toward THP1.

Table3. In vitro antileishmanial activity of crude extract, fractions and steroidal saponins from *Allium leucanthum*, given as IC₅₀ (µg/ml)

Extract/compound	<i>Leishmania infantum</i> promastigote	<i>Leishmania infantum</i> amastigote	Monocytes THP1
Crude extract	2,5	0,7	3,6
Furostanoid fraction	1,5	0,9	2,7
Spirostanoid fraction	8,5	0,7	9,4
Yayoisaponin C	1,9	toxic	3,2
Euboside B	2,6	toxic	3,8
Aginoside	0,5	toxic	4,8
Compound 3	0,5	toxic	4,8
Trioside of agigenin	0,4	toxic	4,5
Amphotericin B	0,037	0,013	14,23

In conclusion, as previously shown within both steroidal saponins and triterpenoid saponins, antifungal activity is significantly modulated not only by the kind of sugar residues but also by the structure of the aglycone [8, 20]. Various biological activities of steroidal saponins from *Allium* have been previously reported [11]. In the world flora, from the 500 species of the genus *Allium*, 70 species are grown in Caucasus region and 35 species are endemic in Georgia [3]. Among them, only two species, *A. erubescens* have been chemically investigated [2]. Biological activities, antiyeast, antileishmanial, and cytotoxic, have been reported for the former only. Results of the present study led us to investigate other endemic species of *Allium* regarding the biological activity of their steroidal saponins, especially their antifungal activity.

Acknowledgments. The authors are grateful to Mr Karim Fallague for technical assistance. This work was supported by a grant from INTAS Proposal for Young Scientist Fellowship (Ref. Nr 05-114-4608)

REFERENCES

1. Кельгинбаев А.Н., Горовиц М.Б., Абубакиров Н.К. Стероидные сапонины и сапогенины *Allium*. IX. Структура агнозида. Химия природн. Соединений 1976; 4: 480-486.
2. Чинчарадзе Д.Г., Кельгинбаев А.Н., Горовиц М.Б., и др. Стероидные сапонины и сапогенины *Allium*. XV. Эрубозид В из *Allium erubescens*. Химия природн. соединений 1979; 4: 509-514.
3. Чолокашвили Н.Б. Обзор системы кавказских представителей *Allium*. Заметки систематики и географии растений. Тб.: 1977; 34: 21-33.
4. Bouarab K., Melton R., Peart J., Baulcombe D., Osbourn AE. A saponins-detoxifying enzyme mediates suppression of plant defense. Nature 2002; 418: 889-892.
5. Carotenuto A., Fattorusso E., Lanzotti V., Magno S. Spirostanol saponins of *Allium porrum* L. Phytochemistry 1999; 51: 1077-1082.
6. Di Giorgio C., Lamidi M., Delmas F., Balansard G., Ollivier E. Antileishmanial activity of quinovic acid glycosides and cadambine acid isolated from *Nauclea diderichii*. Planta Med. DOI: 10.1055/s-2006-951726.
7. Favel A., Kemertelidze E., Benidze M., Fallague K., Regli P. Antifungal activity of steroidal glycosides from *Yucca Gloriosa* L. Phytother. Res. 2005; 19: 158-61.
8. Favel A., Steinmetz M.D., Regli P., Vidal-Ollivier E., Elias R., Balansard G. In vitro antifungal activity of triterpenoid saponins. Planta Med. 1994; 60: 50-53.
9. Gagnidze R. Vascular Plants of Georgia a Nomenclatural Checklist. – Тб.: Georgian Academy of Sciences N. Ketskhoveli, Institute of Botany 2005: 193.
10. Hostettmann K.A., Martson A. Saponins. Chemistry and pharmacology of natural products. Cambridge University Press, Cambridge 2005: 917.

11. Lanzotti V. Bioactive saponins from *Allium* and *Aster* plants. Phytochemistry 2005; 4: 95-110.
12. Mikus J., Steverding D. A simple colorimetric method to screen drug cytotoxicity against *Leishmania* using the dye Alamar blue. Parasitol Int. 2000; 48: 1265-1269.
13. Nakamaya G.R., Caton M.C., Nova M.P., Parandoosh Z. Assessment of the Alamar blue assay for cellular growth and viability in vitro. J. Immunol Methods. 1997; 204: 205-208.
14. Noriko S., Shigeaki M., Nobuhiro F., Hiroyuki N., Shuichi T., Takeshi S. New antifungal and cytotoxic steroidal saponins from the bulbs of an elephant garlic mutant. Bioscience, Biotechnology and Agrochemistry. 1998; 62: 1904-1911.
15. Oguncolade B.W., Colomb-Valet I., Monjour L., Rhodes Feuillette A., Abita JP., Frommel D. Interaction inter the human monocytic leukaemia THP1 cell line and old and new world species of *Leishmania*. Acta Trop. 1990; 47: 171-6.
16. Sata N., Matsunaga S., Fusetani N., Nishikawa H., Takamura S., Saito T. New antifungal and cytotoxic steroidal saponins from the bulbs of an elephant garlic mutant. Biosci., Biotechnol., Biochem. 1998; 62: 1904-1911.
17. Sautour M., Miyamoto T., Lacaille-Dubois M.A. Steroidal saponins from *Asparagus acutifolius*. Phytochemistry, Doi:10.1016. J. Phytochem. 2007; 02.03 (in press).
18. Sparg S.G., Light M.E., van Staden J. Biological activities and distribution of plant saponins. J. Ethnopharmacol. 2004; 94: 219-243.
19. Vincken J.P., Heng L., de Groot A., Gruppen H. Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. Phytochemistry 2007; 68: 275-297.
20. Yang C.R., Zhang Y., Jacob M.R., Khan S.I., Zhang Y.J., Li X.C. Antifungal activity of C-27 steroidal saponins. Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50: 1710-1714.

SUMMARY

IN VITRO ANTIFUNGAL AND ANTILEISHMANIAL ACTIVITIES OF STEROIDAL SAPONINS FROM *ALLIUM LEUCANTHUM* C. KOCH A CAUCASIAN ENDEMIC SPECIE

Mskhiladze¹ L., Kutchukhidze¹ J., Chincharadze¹ D., Delmas² F., Elias³ R., Favel⁴ A.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacognosy, Georgia; ²University of Mediterranean Aix-Marseille (II), Laboratory of Parasitology, ³Laboratory of Pharmacognosy; ⁴Laboratory of Botany and Cryptogamy, France

Five steroidal saponins were isolated for the first time in the flower of *Allium leucanthum* C.Koch. In vitro antifungal and antileishmanial activities of pure compounds as well as crude extract, spirostanoid and furostanoid fractions were evaluated. Spirostanol saponins (25R),5 α -

spirostan-3 β ,6 β -diol-3-O- $\{\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-0- $\{\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-0- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-galactopyranoside $\}$ compound 3 were more antifungal active especially with a MCF ranging from 6,25 to 12,5 μ g/ml on the most yeast stains tested. Spirostanol

fraction was more active on amastigote forms of leishmania with IC₅₀ 0,9 μ g/ml.

Key words: Allium leucanthum; Steroidal saponins; Antifungal activity; Antileishmanial activity

РЕЗЮМЕ

ПРОТИВОГРИБКОВАЯ И АНТИЛЕЙШМАНИОЗНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОПЫТАХ IN VITRO СТЕРОИДНЫХ САПОНИНОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ДЛЯ КAVKAZA РАСТЕНИЯ ALLIUM LEUCANTHUM С. КОСН

Мсхиладзе¹ Л.В., Кучухидзе¹ Дж.К., Чинчарадзе¹ Д.Г., Дельма² Ф., Элиас³ Р., Фавель⁴ А.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакогнозии, Грузия;

²Средиземноморский университет, лаборатория паразитологии;

³лаборатория фармакогнозии; ⁴лаборатория ботаники и криптогамии, г. Марсель, Франция

Из цветков растения *Allium leucanthum* С.Косч. впервые изолированы 5 стероидных сапонинов. В опытах in vitro установлена противогрибковая и антилейшманиозная активность экстракта цветков растения, спираностаноловой и фураностаноловой фракций сапонинов. Один из компонентов спираностаноловой фракции- (25R),5 α -спираностан-3 β ,6 β -диол-3-О- $\{\beta$ -D-глю-

копиранозил-(1 \rightarrow 2)-О- $\{\beta$ -D-ксилопиранозил-(1 \rightarrow 3)- β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 4)- β -D-галактопиранозид $\}$, условно названный компонентом 3, характеризуется выраженной противогрибковой активностью при МСФ от 6,25 до 12,5 μ г/мл. Спираностаноловая фракция сапонинов была более активна при амастиготных формах лейшмании (IC₅₀- 0,9 μ г/мл).

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ДАВИКОЛА И ЕЕ СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Бакуридзе А.Д., Шенгелия Д.Г., Курдиани Н.Г., Микаия Г.А., Каранадзе Н.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической технологии, департамент глазных болезней, Тбилиси

Среди широкого ассортимента лечебных средств, используемых в медицине, лекарственные формы для глаз занимают особое место, и их производство является предметом самостоятельного раздела фармацевтической технологии. Это объясняется, прежде всего, уникальным строением и свойствами органа зрения человека, специфическим механизмом всасывания и распределения лекарственных веществ в средах глаза, а также взаимодействием различных тканей и жидкостей глаза с этими веществами [1].

В настоящее время в офтальмологической практике для лечения различных заболеваний широко используются глазные капли. Известно, что при введении глазных капель в конъюнктивальный мешок лекарственное вещество быстро эвакуируется слезной жидкостью. В результате значительная часть препарата теряется и не оказывает лечебного действия. Для достижения терапевтического эффекта приходится доводить число инстилляций до 5-8 в день, а иногда и больше, вследствие чего при применении противомикроб-

ных средств часто развиваются устойчивость микрофлоры глаза к вводимым лекарственным препаратам, а иногда наблюдаются аллергические реакции. Отмеченные недостатки в той или иной степени присущи и другим лекарственным глазным формам.

В последнее время в патогенезе многих заболеваний, в том числе и глазных, имеет место интенсификация свободно-радикального окисления. Защита организма от избытка свободных радикалов является основной задачей антиоксидантной системы [2]. В настоящее время большое внимание уделяется природным антиоксидантам. [5]. Из натурального меда выделена субстанция давикол с антиоксидантной активностью и изготовлены глазные капли [3,4].

Целью настоящего исследования явилась разработка технологии получения субстанции пролонгированной лекарственной формы давикол и ее стандартизация.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели задачей первого этапа исследования явилась разработка технологии получения субстанции (в виде порошка) давикол и ее стандартизация. Для решения данной задачи изучали влияние способов сушки на сохранение биологически активных веществ давикол.

Сушку давикол осуществляли тремя методами: контактным (вакуум-сушильный шкаф при температуре 50-55°C и разряжении 0,1 лг/см³);

конвективным (распылительная, при давлении 0,6 Мпа, температура при входе +230°C, а при выходе +80°C);
специальным - сублимационным.

Первой стадией сублимационной сушки явилось замораживание продукта. Для этой цели раствор давикол помещали в кювет, толщиной слоя 0,8 см и замораживали при температуре – 70°C, время замораживания - 24 часа. Процесс сушки проводили в сублиматоре марки «TG 15» (Россия), в условиях непрерывно углубляющегося вакуума - остаточное давление 1·10⁻² мм рт. ст., температурный режим – в пределах от -35 до+40°C.

Такой способ замораживания следует считать наилучшим, поскольку при этом не образуются крупные кристаллы льда, которые могли бы изменить структуру субстанции. Процесс замораживания происходит быстро и равномерно. Самозамораживание значительно упрощает технологический процесс, так как материал сразу загружается в сушильную камеру, после чего начинается откачивание парогазовой смеси. Оценка конечного продукта (порошка) производилась по содержанию термолабильных веществ – ферментов с амилолитической активностью; антиоксидантной активностью [4] и по другим показателям качества.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели влияния различных методов сушки на качество субстанции давикол

Методы сушки	Показатели качества				
	Описание	Диастазное число (Гоге)	Антиоксидантная активность	Содержание влаги в %	Технологические показатели
Контактный	Белого цвета с желтоватым оттенком	2,4	+	5,2	0
Конвективный (распылительный)	Белого цвета с желтоватым оттенком	2,3	++	3,8	00
Специальный (сублимационный)	Белого цвета	3,0	+++	2,1	000

примечание: + - слабо выраженная; ++ - выраженная; +++ - ярко выраженная активность; 0 – неудовлетворительные; 00 – удовлетворительные; 000 – оптимальные показатели

Полученные данные (таблица 1) свидетельствуют, что самым оптимальным методом сушки является сублимационный. По содержанию, сохранению биологически активных веществ и другим показателям сухой порошок (субстанция) давикол, полученный методом сублимации, превосходит качеством тот же продукт, полученный методами контактной или конвективной сушки.

Нами разработаны также методики идентификации и количественного определения субстанции препарата давикол. Стандартизация субстанции проводится определением показателей качества, приведенных в таблице 2.

Таблица 2. Стандартизация субстанции препарата давикол

Показатели	Спецификация
Описание	Визуально: аморфный порошок белого цвета со специфическим запахом
Растворимость	Хорошо растворим в воде
Качественные реакции а) оксиметилфурфурол б) аскорбиновая кислота	Цветная реакция с резорцином (оранжевая окраска) Тонкослойная хроматография. Реактив: 2,6-дихлорфенолинидофенолят натрия
Количественное определение	Фотоэлектроколориметрический метод. Диастазное число не менее 1,5
pH 1,7% раствора	Потенциометрический метод. 3,95-4,65
Показатель преломления 1,7% раствора	Рефрактометрия. 1,340-1,368

Для идентификации активных веществ нами предложены качественные реакции на оксиметилфурфурол и аскорбиновую кислоту.

1. *Качественная реакция на оксиметилфурфурол.* 0,5 г анализируемого объекта растворяют в 25-и мл дистиллированной воды, переносят в разделительную воронку, добавляют 10 мл эфира и взбалтывают в течение 5-и минут. Эфирный слой отделяют органическим раствором. Экстрагирование проводят трехкратно. Эфирные вытяжки соединяют и перегоняют в вакуумно-ротационном испарителе (t^0 – не более 30°C) до получения 5-и мл объема, который затем переносят в фарфоровую чашку, выпаривают до получения сухого остатка в сушильном шкафу и добавляют 4-5 капель раствора резорцина. Постепенно образуется оранжевое окрашивание (оксиметилфурфурол).

Приготовление раствора резорцина. 1 г резорцина растворяют в 100 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Раствор не должен окрашиваться.

2. *Качественная реакция на аскорбиновую кислоту.* 100 мг анализируемого объекта растворяют в 6-и мл дистиллированной воды. Отбирают 20 мкл раствора и наносят на стартовую линию пластинки, покрытой силикагелем. Пластинку сушат в течение 15-и минут на воздухе и хроматографируют в системе этилацетат-ледяная уксусная кислота 80:20; по окончании хроматографирования пластинку сушат в течение 30-и минут. После обработки пластинки 0,04 % (0,001н) 2,6-дихлорфенолинидофенолятом натрия на хроматограмме проявляется пятно белого цвета на розовом фоне ($Rf=0,45\pm 0,02$).

Приготовление раствора 2,6-дихлорфенолинидофенолята натрия. 0,22 г 2,6-дихлорфенолинидофенолята натрия растворяют в 500 мл дистиллированной воды при энергичном взбалтывании (для полного растворения раствор оставляют на сутки). Раствор фильтруют в измерительную колбу вместимостью 1 литр и объем доводят до метки дистиллированной водой.

Для количественного определения ферментов с амилитической активностью мы использовали метод определения диастазного числа.

В сухую пробирку отмеривают из бюретки 14,0 мл комбинированного реактива, пробирку закрывают резиновой пробкой и помещают на 10 мин. в водяную баню при температуре 40°C. Берут 100 мг анализируемого объекта и растворяют в 6-и мл дистиллированной воды. 1 мл полученного раствора вносят пипеткой в пробирку. Содержимое перемешивают и пробирку вновь помещают на 15 мин. в водяную баню при температуре 40°C. Пипеткой отбирают 2,0 мл реакционной смеси, которую вносят при перемешивании в мерную колбу вместимостью 50 мл, содержащую 40 мл воды и 1 мл раствора йода, имеющих температуру 20°C. Раствор доводят водой до метки. Колбу закрывают пробкой, содержимое перемешивают и помещают на 10 мин. на водяную баню при температуре 20°C. Одновременно проводят контрольный опыт, заменяя анализируемый объект дистиллированной водой.

Оптическую плотность измеряют на фотоэлектроколориметре при светофильтре с длиной волны 582 или 590 нм, используя кюветку с рабочей длиной 10 см. Колориметрируя растворы, определяют значения оптической плотности испытуемого раствора (D_t) и контрольного опыта (D_k) с точностью отсчета 0,001.

Диастазное число (X) анализируемого объекта в пересчете на 1 г безводного вещества вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(D_k - D_t) \cdot 100 \cdot 80}{D_k(100 - W)}$$

где D_k – оптическая плотность раствора, определенная в контрольном опыте; D_t – оптическая плотность испытуемого раствора; 80 - коэффициент пересчета; W – массовая доля воды в аналитическом объекте в %. В субстанции диастазное число должно быть не менее 1,5.

Приготовление комбинированного реактива. Комбинированный реактив готовят из 8-и объемных частей раствора крахмала, 5-и объемных частей буферного раствора с 2,4-динитрофенолом и 1-й объемной части хлористого натрия. Полученную смесь тщательно встряхивают.

Приготовление ацетатного буферного раствора. Ацетатный буферный раствор концентрации 0,2 моль/дм³ с рН 5,0 приготавливают, смешивая одну объемную часть уксусной кислоты и 3 объемные части раствора уксуснокислого натрия. В полученном буферном растворе растворяют 2,4-динитрофенол с таким расчетом, чтобы его концентрация в комбинированном реактиве составила 0,05%.

Приготовление раствора крахмала. 0,25 г крахмала, взвешенного с погрешностью не более 0,001 г, размешивают в стаканчике вместимостью 50 мл с 10-20 мл дистиллированной воды и количественно переносят в коническую колбу, где не сильно кипит 80-90 мл дистиллированной воды 2-3 минуты. Колбу охлаждают до 20°C, содержимое количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят до метки.

В результате проведенных исследований можно заключить следующее: по содержанию и сохранению биологически активных веществ и по биологической активности оптимальным методом сушки давиколола является сублимационный.

Методом сублимационной сушки получен сухой порошок (субстанция) давиколола. Определены показатели его качества и разработаны методы их определения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гендролис А.Ю. Глазные лекарственные формы в фармации. М.: «Медицина»; 1988.
2. Каражаева М.И., Саксонова Е.О., Клебанов Г.И. Применение флавоноидных антиоксидантов в комплексном лечении больных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями отслойкой сетчатки. Вестник Офтальмологии. 2004; 4: 14-18.
3. Шенгелия Д.Г., Бакуридзе А. Д. Пр. изобретения № АР 2007-8750 от 20.04.07.
4. Шенгелия Д.Г., Бакуридзе А. Д., Каранадзе Н.А., Микая Г.А., Балиашвили В.С. Изучение общетоксического действия антиоксидантных глазных капель «Давикол» в эксперименте. Georgian Medical News 2007; 4 (145): 88-90.
5. Okawa M., Kinjo J., Nohara T., Ono M. DPPH (1,1-Diphenyl-2 Picrylhydrazyl) Radical Scavenging Activity of flavonoids obtained from some medical plants. Biol. Pharm. 2001; 24(10): 1202-1205.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF THE SUBSTANCE OF DAVIKOL AND STANDARDIZATION

Bakuridze A., Shengelia D., Kurdiani N., Mikiаia G., Karanadze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Pharmaceutical Technology, Department of Ophthalmology, Tbilisi, Georgia

Among wide assortment of pharmaceutical remedies, that use modern medicine as a weapon against different diseases, special place belongs to the ophthalmic pharmaceutical forms, and their development presents independent branch of pharmaceutical technology.

Recently, as a reason of various diseases and among them ophthalmic problems, is considered free radicals and reactions with their participation. Protection of the organism from such diseases presents a main goal of antioxidant system. Nowadays, special attention is paid to the natural antioxidants. On the basis of the natural honey technology of eye drops davikol with antioxidant activity have been developed. The objective of our study has been the development of the substance of prolonged pharmaceutical dosage form davikol – eye ophthalmic drops and its standardization.

The qualitative and quantitative methods were developed. It is concluded that the optimal method of drying of davikol is sublimation. Dry powder (active substance) davikol was obtained; quality characteristics were identified.

Key words: antioxidant system, natural antioxidants, davikol, eye drops, pharmaceutical technology.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ДАВИКОЛА И ЕЕ СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Бакуридзе А.Д., Шенгелия Д.Г., Курдиани Н.Г., Микая Г.А., Каранадзе Н.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической технологии, департамент глазных болезней, Тбилиси

Среди широкого ассортимента лечебных средств, используемых в медицине, лекарственные формы для глаз занимают особое место и их производство является самостоятельным разделом фармацевтической

технологии. В последнее время в патогенезе многих заболеваний, в том числе и глазных, имеет место интенсификация свободно-радикального окисления. Защита организма от избытка свободных радикалов является основной задачей антиоксидантной системы. В настоящее время большое внимание уделяется природным антиоксидантам. Из натурального меда выделена субстанция давикол с антиоксидантной активностью и изготовлены глазные капли.

Целью настоящего исследования явилась разработка

технологии получения субстанции пролонгированной лекарственной формы давикол и ее стандартизация.

В результате проведенных исследований установлено, что при выделении субстанции из меда наиболее оптимальным методом сушки является сублимационный как по содержанию биологически активных веществ, так и по биологической активности. Методом сублимационной сушки получена субстанция сухого порошка давикол. Определены показатели его качества и разработаны методы их определения.

PILOT STUDY OF COMPLIANCE WITH HEALTHCARE FACILITY SMOKING LAWS IN GEORGIA

Schick¹ S., Gvinianidze² K., Tsereteli² D., Novotny³ T., Hammond⁴ K.

¹Lung Biology Center, Department of Medicine, University of California, San Francisco, USA;

²Institute of Public Health, Tbilisi, Georgia; ³UCSF Global Health Sciences and Center for Tobacco Control Research and Education, Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, USA; ⁴Environmental Health Sciences Division, School of Public Health, University of California, Berkeley, USA

In June, 2003 the Georgian parliament passed a law restricting smoking to designated smoking areas in all state buildings, schools, restaurants that don't serve alcohol, public conveyances and healthcare facilities. The law requires that designated smoking areas be identified with signage and states that they may not be located in certain locations including stairwells, waiting areas, and lavatories. In December, 2005, Georgia ratified the Framework Convention on Tobacco Control, which supports smoke-free public places. Despite Executive level government and institutional support for tobacco control, we have observed low compliance with the restriction on smoking in healthcare facilities.

Estimates of current smoking prevalence in Georgia range from 29% (men 53.3%, women 6.3%) [13,27] to 39% [5,15]. Prevalence among 13-15 year olds is 22% (boys 30.1%, girls 13.7%) [4]. These rates are similar to those seen in other Newly Independent States (NIS) [13] and in the neighboring nation of Turkey [8]. Smoking prevalence (35%) among Georgian healthcare professionals is approximately equal to that of the general population (men 48%,

women 16%) [31]. With smoking prevalence this high, potential exposure to secondhand smoke (SHS) in Georgia is also very high. In the only published data available for children, 94% of 13-15 year olds reported SHS exposure in public places, and 95% reported exposure at home [4]. Current scientific information supports a causal association between SHS and heart disease, asthma onset and exacerbation, low birth weight, preterm delivery, and lung, breast and nasal sinus cancer [8]. Among children, SHS exposure may be associated with bronchitis, pneumonia and SIDS [29].

The Georgian healthcare system is in transition from the previous Soviet system, characterized by guaranteed universal access, to a social insurance system with limited free services supplemented by out-of-pocket payments and private insurance. When the Soviet Union fell in 1991, Georgia had one of the highest medical professional-to-population ratios in the world, a vast excess of poorly maintained healthcare facilities and few resources to provide medical care [1]. In 1994, the World Bank gave Georgia a loan to consolidate and reform the healthcare sys-

tem. However, there are still far more hospitals and clinics operating than are needed per capita (approximately twice the number in the European Union) and most are still in poor physical condition [2]. Under these conditions, enforcing the federal restriction on smoking in healthcare facilities has been challenging, as this enforcement may not be a priority for overtaxed hospital administrations or for the medical profession in general.

We performed this study in February, 2007 as a pilot to assess the degree of compliance with the legislated restrictions on smoking in healthcare facilities and to identify potential strategies for increasing compliance.

Material and methods. Nine healthcare facilities were chosen as a convenience sample to represent the range of facility types, facility maintenance levels, and smoking policy enforcement policies prevalent in Georgia in 2007. Seven were located in Tbilisi (population 1.3 million), and two were located in the Kakheti region (population 400,000). The sampling locations at each facility included examination rooms, patient rooms in hospitals, waiting areas (most often in hallways), private staff rooms and “informal smoking areas”. Private staff rooms include physicians’ offices, nurses’ dormitories, laboratories, and other spaces that are not open to the public. Informal smoking areas are indoor areas, most often stairwells and lavatories, which did not fit into any of the previous categories and where numerous cigarette butts, ashes, or discarded packages were observed.

Airborne Nicotine Measurement. Fifty-one small passive nicotine samplers were used to measure nicotine concentration in the air [17,20]. The sampling period for the majority of the samples (48/51) was 50 to 76 hours. The remaining three samplers were in place for 10 days. All samples were taken in February or March, 2007. Nicotine monitors were hung from ceilings, light fixtures, curtain rods, or walls. The nicotine collected was measured by gas chromatography with nitrogen-selective detection. Nicotine concentrations were calculated by dividing the number of micrograms of nicotine collected by the volume of air sampled (the effective sampling rate was 24 mls/min). The limit of detection for 50 hour samples was 0.045 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Airborne Particle Concentration ($PM_{2.5}$) Measurement. Particle concentrations were measured in seven of the nine facilities (A, B, E, F, J, K, H) when the nicotine samplers were collected, using a TSI AM-510 photometer. This monitor detects 0.1-10 μm particles but particles larger than 2.5 μm were excluded by the 2.5 μm impactor operated at 1.7liters/min. The monitor was calibrated gravimetrically. The particle monitor was carried in a handbag at waist level, with a sampling tube protruding 2 cm from

the bag. At each healthcare site we measured outdoor $PM_{2.5}$ and subtracted the arithmetic average of outdoor values from each indoor value before calculating average concentrations for each site. Values below zero thus indicate particle concentrations below outdoor levels.

We used Microsoft Excel and Sigmaplot software for analyses. Nicotine values were compared by site and by room type. The data were not normally distributed, so we used Kruskal-Wallis one way ANOVA and Mann-Whitney rank sum tests to measure difference. Particle concentrations are arithmetic averages.

Results and their discussion. Healthcare Facilities. The weather during the week of February 13-16 was cool, with nighttime lows around zero degrees Celsius and midday highs between 10 and 15. There was no precipitation and wind speeds were low. To conserve heat, windows in most of the spaces sampled were kept closed. Facilities J and E were heated via steam or hot water radiators and had standard mechanical ventilation systems in operation. Facilities A, B, F, G, H, K and L did not have functional central heating or ventilation systems. Most of these facilities were heated via electric space heaters. Hallways and waiting areas were typically unheated. In one facility (Hospital F), we also saw a leaky woodstove in use in a private staff room.

Designated smoking areas. Two of the nine facilities surveyed, K and L, had designated smoking areas. However, the locations of these smoking areas, a stairwell and a corridor, were in violation of the law.

Nicotine concentration. All but one of the nicotine samplers placed in Georgian healthcare facilities showed nicotine concentrations above the limit of detection (Figure 1a). Only 52% of the samplers showed concentrations below 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nicotine, 27% showed concentrations between 1 and 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, and 20% were above 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

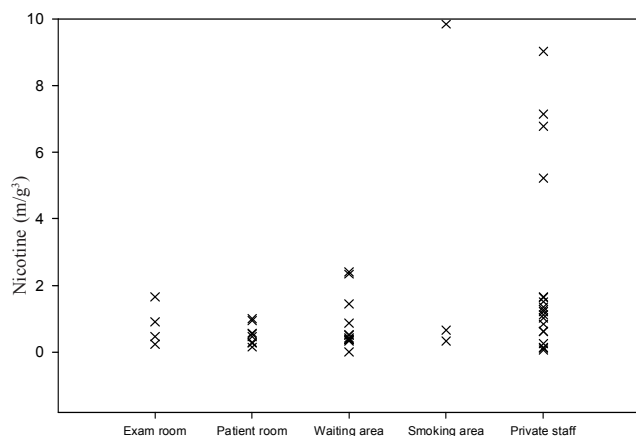


Figure 1a. Nicotine concentration by room type

Analysis of variance between the types of rooms sampled (exam rooms, patient rooms, waiting areas, informal smoking areas and private staff rooms) shows a trend toward a difference in nicotine concentrations $p=0.061$ (Table 1). Mean nicotine concentrations were highest in informal

smoking areas and lowest in patient rooms. Nicotine concentrations in several staff rooms averaged $>10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Because these samples were collected continuously for 2-3 days and were averaged over days and nights, concentrations during the times of use would be even higher.

Table 1: Nicotine concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) by room type, Georgia, February-March 2007

Room type	N	Mean	Std Dev	Median	Range
Exam	4	0.82	0.62	0.69	0.24 – 1.65
Patient	8	0.53	0.32	0.51	0.15 – 1.00
Waiting	12	0.83	0.80	0.46	0.01 – 2.41
Informal smoking	4	6.66	7.52	5.26	0.33 – 15.80
Private staff	23	4.38	6.04	1.35	0.06 – 25.06

Although some sites had higher mean nicotine concentrations, there were no significant differences between sites (Figure 1b).

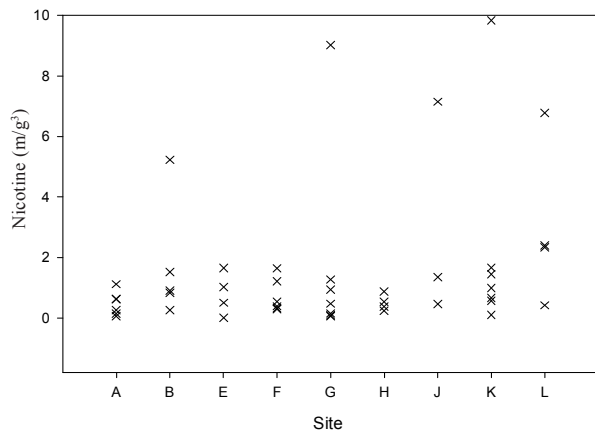


Figure 1b. Nicotine concentration by site

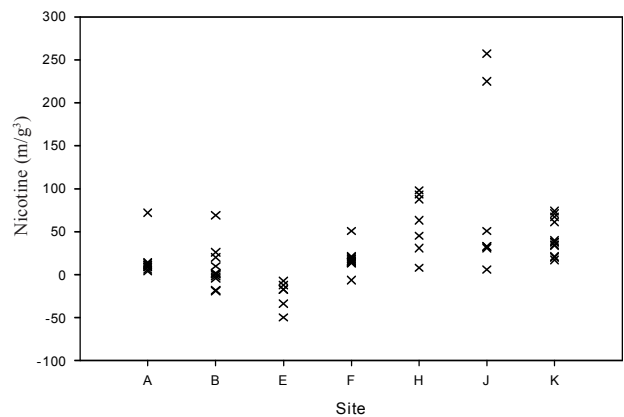


Figure 2. $PM_{2.5}$ by site: indoor concentration less outdoor concentration

$PM_{2.5}$ concentration in healthcare facilities. Particle concentration data must be interpreted with caution because each average value represents only the brief period of time it took to arrive at a site, greet the staff and collect the nicotine samplers, an average of 20 minutes per site. For this reason we have not evaluated correlations between

nicotine concentration and particle concentration. However, mean indoor particle concentrations at sites A, B, F, H, J and K, were higher than mean outdoor concentrations at these sites during our visit. (Figure 2, Table 2). Only site E showed lower concentrations of particulates indoors than outdoors.

Table 2: $PM_{2.5}$ in healthcare facilities: Indoor concentration less outdoor concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), Georgia, February-March 2007

Facility	# rooms surveyed	Mean	Std.Dev.	Range
A	10	16	19	4.0 – 72.0
B	11	7	24	-19.0 – 69.0
E	6	-23	16	7.0 – 50.0
F	13	17	12	-6.0 – 51.0
H	7	61	34	8.0 – 98.0
J	7	91	104	6.0 – 257
K	12	43	20	0.02 – 74.0

Outdoor $PM_{2.5}$. Average outdoor particle concentrations were $72 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in Tbilisi, and $36 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in Kakheti.

These data support qualitative observations by the investigators that the Georgian law restricting smoking in

healthcare facilities to designated areas is ineffective. All but one of the nicotine samplers placed in healthcare facilities detected nicotine and 48% detected levels of nicotine, indicative of frequent smoking. Facilities with designated smoking areas did not have lower nicotine levels than facilities with designated smoking areas. Numerous studies have shown that restricting smoking to designated areas does not adequately protect people from exposure to secondhand smoke [7,16,18,23].

We were especially dismayed to find higher levels of nicotine in private staff rooms than in patient rooms, waiting areas or examination rooms. This suggests that Georgian healthcare professionals are leading violators of the smoking law. When a healthcare professional smokes, it sends a message to patients that smoking is not dangerous [6]. Even when doctors and nurses smoke in areas that are closed to the public, the odor in the air and on their bodies can reveal their behavior to patients. Healthcare facilities and professionals should serve as models for non-smoking behavior [28].

While limited, the data on $PM_{2.5}$ suggest that particulate air pollution is probably much more severe indoors than outdoors in Georgia. The majority of the outdoor particulate readings we used to calculate background pollution levels were taken in Tbilisi, within one kilometer of the Mtkvari River, adjacent to busy roads. The Mtkvari River valley is a known inversion zone [3] and has higher pollution levels than surrounding areas, so the outdoor particulate values are representative of the worst outdoor pollution in the area. Indoor $PM_{2.5}$ concentrations were above local outdoor concentrations in six of the seven healthcare facilities surveyed. By comparison, indoor particle concentrations in the United States are usually lower than outdoor concentrations unless there are indoor sources such as cooking, combustion heaters, or smoking [30]. Only one site (F) had combustion heating or kitchen facilities near the particle monitoring locations, so the elevated indoor particle concentrations at sites A, B, H, J and K are suggestive of pollution from secondhand cigarette smoke at the time of our visit. At site J, the facility with the highest mean $PM_{2.5}$ concentration, we observed a physician smoking during sampling. Samples taken in his vicinity accounted for the highest readings at site J ($257 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Smokefree healthcare facilities are an important measure to protect public health for at least two reasons: first, because the population that seeks healthcare is the very population known to be most vulnerable to the health effects of exposure to SHS (infants, children, pregnant women, the elderly, and those who already have respiratory and circulatory disease) [8]; and second, because healthcare professionals can be the most effective promoters of a nonsmoking norm [9,11]. In the United States and other

developed nations, a relationship has been observed between smoking prevalence rates among physicians and smoking rates in the general population [19]. Typically, physicians take up smoking earlier than the general population because they have more disposable income; then as the dangers of smoking become better known, physicians give up smoking earlier than the general population because they are better informed. In the United States, the smoking prevalence among physicians dropped from ~40% in 1959 [12], to below 10% since the mid-1990s [21,24,25]. Current prevalence among the general population is ~23%.

Our results, showing that the Georgian restriction on smoking in healthcare facilities does not eliminate SHS exposure of staff and patients and an especially high level of SHS in private staff areas, suggest two strategies that may improve compliance and a nonsmoking norm. The first is to amend the current Georgian law to make all healthcare facilities smoke-free, and add provisions for enforcement and penalties for violations. With these amendments, infrequent, low-cost inspections of healthcare facilities could be used to educate healthcare facility administrators and improve compliance. The second strategy is to invest in education and smoking cessation programs specifically targeted at healthcare professionals. Healthcare professionals who smoke are typically under-informed about the health risks of smoking and exposure to SHS, and they are less likely to effectively counsel their patients on cessation [22,24,26]. Focusing on this small group of influential professionals could be a cost-effective way to reduce violations of smoke-free environment and eventually smoking-attributable morbidity and mortality throughout Georgia.

Acknowledgements. This work was funded by The Canadian Tobacco Control Research Initiative, The American Cancer Society, Cancer Research-UK and Research for International Tobacco Control (RITC) through RITC grant # 1000-024-329

REFERENCES

1. Collins T. The aftermath of health sector reform in the republic of Georgia: Effects on people's health // *J Community Health*. 2003; 28(2): 99-113.
2. Collins T. The Georgian healthcare system: Is it reaching the WHO health system goals? *Int J Health Plann Manage* 2006; 21(4) :297-312.
3. Georgian GeoInformation Center. Tbilisi air pollution. 1994 (accessed 2007 July 19); Available from: <http://enrin.grida.no/htmls/georgia/soegeor/english/air/tbilisi.htm>
4. Nikolaishvili N., Gamkrelidze A. 2002 global youth tobacco survey Georgia report. Tbilisi, Georgia: The Department of Public Health of the Ministry of Labor Health

- and Social Affairs; December, 2002.
5. Smoking prevalence in Georgia. Tbilisi: Center Against Tobacco in Georgia; 2000.
 6. American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Asia-Pacific Society of Respiriology, Canadian Thoracic Society, European Respiratory Society. Smoking and health: A physician's responsibility. A statement of the joint committee on smoking and health. *European Respiratory Journal* 1995; 1808-1811.
 7. Cains T., Cannata S., Poulos R., Ferson M.J., Stewart B.W. Designated "no smoking" areas provide from partial to no protection from environmental tobacco smoke. *Tobacco Control* 2004; 13(1): 17-22.
 8. California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment, Office of Air Resources Board. Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. Oakland California: California Environmental Protection Agency; 2005 June 24, 2005.
 9. Center for Disease Control and Prevention. Physician and other health-care professional counseling of smokers to quit. *MMWR* 1993; 42: 854-857.
 10. Erguder T., Soydal T., Ugurlu M., Cakir B., Warren C.W. Tobacco use among youth and related characteristics, turkey. *Sozial- Und Praeventivmedizin* 2006; 51: 91-98.
 11. Fowler G. Educating doctors in smoking cessation. *Tobacco Control* 1993; 2: 5-6.
 12. Garfinkel L. Cigarette smoking among physicians and other health professionals, 1959-1972. *Cancer Journal for Clinicians* 1976; 26: 373-375.
 13. Gilmore A., Pomerleau J., McKee M., Rose R., Haerper C.W., Rotman D. et al. Prevalence of smoking in 8 countries of the former Soviet Union: Results from the living conditions, lifestyles and health study. *Am J Public Health* 2004; 94(12): 2177-87.
 14. Goldberg R., Ockene S., Okene K. Physicians attitudes and reported practices toward smoking intervention. *Journal of cancer education* 1993: 133-139.
 15. Grim C., Petersen J., Li J., Tavill F., Kipshidze N., Chawla P. Prevalence of cardiovascular risk factors in the republic of Georgia. *J Hum Hypertens.* 1999; 13(11): 799.
 16. Hammond S.K. Exposure of US workers to environmental tobacco smoke. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107(Supplement 2): 329-340.
 17. Hammond S.K., Leaderer B.P. A diffusion monitor to measure exposure to passive smoking. *Environmental science and technology* 1987; 21(5): 494-497.
 18. Hammond S.K., Sorensen G., Youngstrom R., Ockene J. Occupational exposure to environmental tobacco smoke. *JAMA* 1995; 274: 956-960.
 19. Kunze M. Current smoking habits in europe. In: International Union against Cancer, Dutch Foundation on Smoking and Health, editors. *European Conference on Tobacco Priorities and Strategies*. The Hague, the Netherlands: International Union Against Cancer, Dutch Foundation on Smoking and Health; 1989.
 20. Leaderer B.P., Hammond S.K. Evaluation of vapor-phase nicotine and respirable suspended particle mass as markers of environmental tobacco smoke. *Environmental Science and Technology* 1991; 25: 770-777.
 21. Lee D., LeBlanc W., Fleming L., Gymez-Marin O., Pitman T. Trends in US smoking rates in occupational groups: The national health interview survey 1987-1999. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2004; 46: 538-548.
 22. Levshin V. Smoking-cessation program motivates Russian physicians to assist their patients and themselves. 2005 (accessed 2007 July 13); Available from: <http://www.ceche.org/communications/russian-cancer-cen.html>
 23. Neilsen K., Glantz S.A. A tobacco industry study of airline cabin air quality: Dropping inconvenient findings. *Tobacco Control* 2004; 13(1): 120-9.
 24. Nelson D.E., Emont S., Brackbill R.M., Cameron L.L., Peddicord J., Fiore M. Cigarette smoking prevalence by occupation in the United States. A comparison between 1978 to 1980 and 1987 to 1990. *Journal of Occupational Medicine* 1994; 36: 516-525.
 25. Nelson D.E., Giovino G.A., Emont S.L., Brackbill R., Cameron L.L., Peddicord J. Trends in cigarette smoking among US physicians and nurses. *Journal of the American Medical Association* 1994; 271: 1273-1275.
 26. Ohida T., Sakurai H., Mochizuki Y., Kamal A.M., Take-mura S., Minowa M. et al. Smoking prevalence and attitudes toward smoking among Japanese physicians. *JAMA* 2001; 285(20): 2643-8.
 27. Pomerleau J., Gilmore A., McKee M., Rose R., Haerper C.W. Determinants of smoking in eight countries of the former Soviet Union: Results from the living conditions, lifestyles and health study. *Addiction* 2004; 99(12): 1577-85.
 28. Smith D.R., Leggat P.A. An international review of tobacco smoking in the medical profession: 1974-2004. *BMC Public Health* 2007; 7: 115.
 29. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 2006.
 30. Wallace L.A., Smith K.R. Exposure to particles. In: Ott W. R., Steinemann A.C., Wallace L.A, editors. *Exposure analysis*. Boca Raton: CRC Press; 2007: 181-199.
 31. Wold J.L., Williams A.M., Kobaladze A. Health risks of health care workers: Health risks appraisal results from the newly independent country of Georgia. *Aaohn J.* 1999; 47(4): 151-5.

SUMMARY

PILOT STUDY OF COMPLIANCE WITH HEALTHCARE FACILITY SMOKING LAWS IN GEORGIA

Schick¹ S., Gvinianidze² K., Tsereteli² D., Novotny³ T., Hammond⁴ K.

¹Lung Biology Center, Department of Medicine, University of California, San Francisco, USA; ²Institute of Public Health, Tbilisi, Georgia; ³UCSF Global Health Sciences and Center for Tobacco Control Research and Education, Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, USA; ⁴Environmental Health Sciences Division, School of Public Health, University of California, Berkeley, USA

In 2003 Georgian Parliament restricted smoking in all healthcare facilities to designated smoking areas. Observed compliance has been low. This quantitative study of airborne nicotine and particulate concentrations in nine healthcare facilities in Tbilisi and Region Kakheti in February, 2007 was a pilot to assess the degree of noncompliance with the law and to identify potential strategies for increasing compliance. Passive sampling of nicotine and active sampling of PM_{2.5} in selected healthcare facilities.

None of the facilities we monitored had designated smoking areas that met the legal requirements. Fifty of the 51 samplers registered concentrations of nicotine above the level of detection. Of these, 52% showed concentrations below 1 µg/m³ nicotine, 27% showed concentrations between 1 and 5 µg/m³ and 20% were above 5 µg/m³. The highest nicotine levels were found in medical staff offices, and in undesignated “informal smoking areas”.

These data support qualitative observations that the law restricting smoking in Georgian healthcare facilities to designated areas is poorly enforced and does not protect patients and employees from secondhand smoke. These findings suggest that Georgian law should be changed to make all healthcare institutions smoke free environments and that there is a need for tobacco control programs targeted at medical professionals in Georgia.

Key words: smoking, passive smoking, smoking in healthcare facilities, airborne nicotine, airborne particle, indoor air quality.

РЕЗЮМЕ

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛНЕНИЯ ЗАКОНА «ОБ ОГРАНИЧЕНИИ КУРЕНИЯ ТАБАКА» В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГРУЗИИ

Шик¹ С., Гвинианидзе² К.Г., Церетели² Д.Г., Новотни³ Т., Хаммонд⁴ К.

¹Университет Калифорнии, департамент медицины, Центр биологии легких, Сан-Франциско, США; ²Институт общественного здравоохранения, Тбилиси, Грузия; ³Университет Калифорнии, департамент эпидемиологии и биostatистики, изучение глобального здоровья и центр исследования и образования контроля табака, Сан-Франциско, США; ⁴Университет Калифорнии, школа общественного здравоохранения, отделение изучения здоровья окружающей среды, Беркли, США

В 2003 году в Грузии принят закон об ограничении курения в медицинских учреждениях и выделении официальных мест для курения. С целью изучения состояния вопроса по выполнению указанного закона в феврале 2007 года в девяти медицинских учреждениях г. Тбилиси и в регионах Кахетии измерены концентрации никотина и частиц пыли (PM_{2.5}). В указанных местах были установлены фильтры, регистрирующие наличие никотина - 51, из них 50 зафиксировали концентрацию никотина. 52% из них показали концентрации ниже 1 µg/m³, 27% - концентрации между 1 и 5 µg/m³ и 20% - выше 5 µg/m³. Концентрации 1-2 µg/m³ типичны для домов курильщиков, а выше 5 µg/m³ типичны для ресторанов и других общественных мест, где курение разрешается. Самые высокие уровни никотина были выявлены в кабинетах медицинского персонала и в неофициальных местах для курения.

Данные исследования показали, что в медицинских учреждениях не соблюдаются законодательные требования об ограничении курения и пациенты и медперсонал не защищены от воздействия вторичного табачного дыма, что диктует о необходимости принятия соответствующих мер по охране здоровья населения

THE INTERMITTENT AND PROLONGED MATERNAL SEPARATION AFFECTS BEHAVIORAL REACTIONS IN RAT PUPS

Gogberashvili K., Didebulidze K., Ubiria I., Uberi E., Chkuaseli N.

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatrics

It is well documented that maternal deprivation is a stressful stimulus for normal functioning of central nervous system (CNS) [4;5;8;18;25;26] and other organs and systems of offspring [10;15]. Studies in infant rats and monkeys show that maternal deprivation results in persistent deficits in social, behavioral and cognitive development [19;20]. By Parker et al [17], maternal deprivation in primates is associated with deregulation of developing biological stress response systems and the abnormal infant behavior. Jurcovicova et al [12] and Lippmann M, et al [18], in their research confirm that maternal deprivation breaks adaptable opportunities of CNS, which can be shown in inadequate behavior both in neonatal and in adult ages [16]. Adaptable opportunities of CNS are correlated with the neurotransmitter systems of CNS in the brain [8;11;19]. The key neurotransmitter systems, such as serotonergic, noradrenergic and dopaminergic, are taking part in all the types of behavior. As it is shown in Bazjan's [3] review, the activation of brain serotonergic system and the inhibition of brain noradrenergic and dopaminergic systems contribute to the formation of emotionally negative states, whereas the opposite interrelations between activities of these systems are prerequisites for the formation of emotionally positive states. There are numerous studies where the alteration in behavioral and endocrine response to stress in deprived rodents and primates are shown [4;6;8;9;14;22].

The aim of the article was to reveal the effect of maternal deprivation on the behavioral reactions of rat pups during the intermittent and prolonged maternal separation.

Materials and methods. Research was conducted on 126 white rat pups of both sexes received from 26 mothers at the first, 15th, 21st, and 60th days of life. All experimental procedures were carried out in accordance with the Guiding Principles for the Care and Use of Laboratory Animals; with the European Communities Council Directive (24.11.86/609/EEC). The experimental research report was signed by the local Committee of Ethics.

All animals were divided into 3 groups: the first group included 42 litters submitted to intermittent maternal deprivation (IMD). The second group included 28 litters submitted to prolonged maternal deprivation (PMD) and 56 litters served as the control group. Animals were housed in a room with a controlled temperature, humidity, 12 h light/dark cycle, having free access to the food and water.

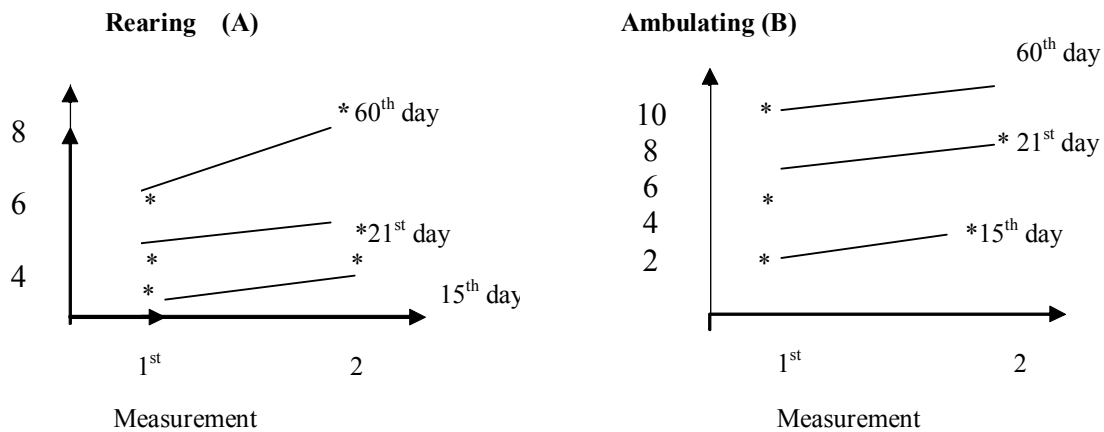
IMD consisted of removing for 6 hours a day 42 pups from their rat mothers to another cage at controlled temperature 37°C at 6th, 7th and 8th days of life, and for 12 hours at 12th, 13th, 14th, 15th and 16th days of life. PMD consisted of removing 28 pups from their rat mothers at 14 day of life into the four isolated cages for artificial feeding. The males and females were housed separately. There were seven animals in each cage. Open-field tests were conducted at 15th and 21st and 60th days of life. Open-field tests were performed in a square apparatus having the floor divided into 12 squares. The tests were performed between 10:00 and 12:00 a.m. The animals were placed in the center of the field and the number of squares entered (horizontal motor activity - HMA), as well as the rearing (vertical motor activity - VMA) was measured for 2 min on 2 occasions. In addition, the inspectorial activity by the number of putting the muzzle in the mink and the grooming were studied. As it is known, the HMA characterizes the motor activity, as well as VMA and "mink" - characterizes the inspectorial activity, whereas the grooming characterizes the emotional state of the animal during the testing. The Waldman Index was defined as well by calculating: $WI = HMA/VMA + \text{"mink"}$ [24].

The results were evaluated by "STAT Soft" program. The comparisons with $p < 0,05$ were considered statistically significant.

Results and their discussion. The open-field behavioral activity after IMD and PMD is shown in Fig.1 and Fig. 2. The increase in VMA was revealed at the 15th day of life in both investigated groups to compare with the control group, as well as after IMD at the 21st day of life, but was lessened in rats after PMD at the 21st and at the 60th days of life.

Activation of HMA was expressed in every periods of investigation after IMD, but was less expressed in PMD. Elevation of WI, according to the age gain in the control group, was accompanied by the decrease of WI in investigated groups, especially during IMD. The grooming was activated at the 21st day of life in rats after IMD. However, rats after PMD showed significantly lower frequency of grooming in every occasion. At the 60th day of life the behavioral activity of rats was significantly less than in the control group after PMD and IMD.

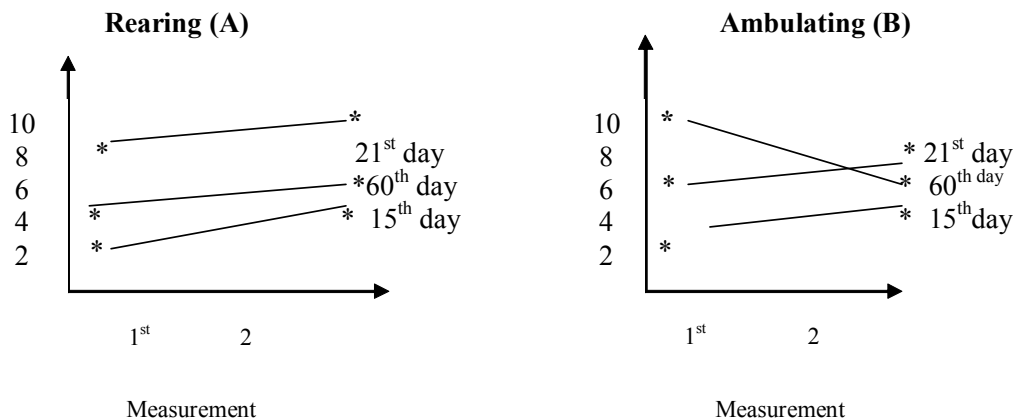
The higher rearing and ambulatory activities of animals after IMD, measured on the first day of exposure (postna-



Footnotes: on ordinates are given the numbers of rearing
* - (A) and the numbers of squares entered * - (B), on abscissa – numbers of measurements

Fig.1. The Intermittent and Prolonged Maternal Separation Affects Behavioral Reactions of Rat Pups

Open-field activity of rat pups after intermittent maternal deprivation (flakes) measured in 2 occasions 48 hours apart ($M \pm m$)



Footnotes: on ordinate is given the numbers of rearing -
* - (A) and on the abscissa the numbers of squares entered - * - (B).

The Intermittent and Prolonged Maternal Separation Affects Behavioral Reactions of Rat Pups

Fig. 2. Open-field activity of rats after prolonged maternal deprivation measured on 2 occasions 48 hours apart ($M \pm m$).

tal day 15), showed a lessened emotionality of these animals, but high inspectorial activity to compare with the control rats. In contrast, however, rats after neonatal RMD showed ambulatory hypoactivity in the experiments by Jurcovicova at al. [12]. The discrepancy between their and our results may be due to the fact that our control animals were completely undisturbed, but in their experiment the pups were periodically handled when measuring the body weight and thus their thresh-

old of sensitivity might have been higher due to certain degree of continuous adaptation.

The grooming activity was higher in both investigated groups at the 15th day, but lessened at the 21st and at the 60th days postnatally. Emotionality, as assessed by grooming, was highest in rats after IMD at the 21st day postnatally and the least at the 60th day postnatally after PMD. It is thought to be maternally mediated [16], because the

brief intermittent separations stimulate increased maternal linking and grooming not only at reunion, but also across the pup development. These permanent changes in maternal behavior increase the expression of glucocorticoid receptors in the hippocampus, thereby enhancing sensitivity to glucocorticoid-feedback inhibition during stress exposure later in life [9]. Such increased maternal care is sufficient to produce stress resistance in rodents and is corroborated by the evidence that the amount of maternal stimulation received by pups during development is negatively correlated with later stress-induced HPA-axis activation [14].

According to previously received results [1;2], the prolonged maternal separation appears to be a qualitatively different intervention from the intermittent maternal separation when tested by several endocrine responses. Thus, PMD was shown to suppress catecholamine excretion in CNS as the behavioral activity of the animals since the postnatal 60th day. On the contrary, the elevation of NE content in the brain and blood and the decrease of DA exposed after IMD [1] showed the functional discoordination between brain noradrenergic and dopaminergic systems, which revealed in altered behavior among deprived pups. However, the increased dopamine content may result in inhibition of prolactin secretion [12], the deficit of which may negatively affect the immune functions of the organism [25]. This correlates with the fact that the deprived rats showed suppressed immune responses in the experiments by Teunis et al.[23]. The received results testify to essential influence of maternal deprivation on the normal functioning of CNS, revealed in the alterations of behavior of rats suffering from maternal deprivation.

REFERENCES

1. Гогберашвили К.Я. Содержание катехоламинов в крови крысят при непрерывной и прерывистой сепарации с матерью. *GMN* 2007; 1(142):70-72.
2. Вальдман А.В., Пошивалов В.П. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения. Л.: «Медицина»: 1984: 208.
3. Пагава К.И., Гогберашвили К.Я. Различия в изменении стрессорных механизмов при непрерывной и прерывистой материнской депривации у детенышей крыс. *Бюл. эксп. биол. Мед.* 2004; 138 (2): 202-4.
4. Базян А.С. Нейромодуляторные интегративные механизмы формирования эмоционально – мотивационных состояний. *Нейрохимия* 1999; 16(2): 88-103.
5. Caldji C., Liu D., Sharma S., Diorio J., Francis D. D., Meaney M.J., et al. Development of individual differences in behavioral and endocrine responses to stress: Role of the postnatal environment. In B.S. McEwen (Ed), *Handbook of physiology: Coping with the environment*. New York: 2001; 271-292.
6. Caldji C., Tannenbaum B., Sharma S., Francis D., Plotzky P.M., Meaney M.J. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 1998; 95(9): 5335-5340
7. Chatterjee D., Chatterjee-Chkraborty M., Rees S., Cauchi J., de Medeiros CB, Flemky AS. Maternal isolation alters the expression of neural proteins during development. ‘Stroking’ stimulation reverses these effects. *Brain Res.* 2007; 16 (1158): 11-27.
8. Daniels W.D., Pietersen C.Y., Carstens M.E., Stein D.J. Maternal separation in rats leads to anxiety-like behavior on blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels response to a subsequent stressor. *Metab Brain Dis.* 2004; 19 (1-2):3-14.
9. Francis D.D., Diorio J., Plotsky P.M., & Meaney M. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *Journal of Neuroscience* 2002;22:7840-7843.
10. Francis D.D., & Meaney M.J. Maternal care and development of stress responses. *Current Opinion in Neurobiology* 1999; 9:128-134
11. Gareau M.G., Jury J., Perdue MH. Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293(1): 6198-203.
12. Guijarro I.Z., Tiba P.A., Ferreira T.L., Kawakami S.E., Oliviera M.G., Suchecki D. Effects of brief and long maternal separation on the HPA axis activity and the performance of rats on context and tone fear conditioning. *Behav Brain Res.* 2007; 184(2): 101-8.
13. Jurcovicova J., Dobracovova M., Zorad S. Repeated maternal deprivation alters behavioral pattern and attenuates prolactin response to mild stressor in adult male Wistar rats. *Endocrine regulations* 1999; 32: 161-165.
14. Kuhn C.M., Pauk J., Schanberg SM., Endocrine responses to mother-infant separation in developing rats. *Dev. Psychobiol.* 1990; 23: 395-410.
15. Liu D., Caldji C., Sharma S., Plotsky P.M., Meaney M.J. Influence of neonatal rearing conditions on stress-induced adrenocorticotropin responses and norepinephrine release in hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol.* 2000; 12: 5-12.
16. Llorente R., Arranz L., Marco EM., Moreno E., Puerto M., Guaza C., De La Fuente M., Viveros M.P. Early maternal deprivation and neonatal single administration with a cannabinoid agonist induce long term sex-dependent psychoimmunoendocrine effects in adolescent rats. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(6): 636-50.
17. McPherson R.I., Gleason C., Mascher-Denen M. A new model of neonatal stress which produces lasting neurobehavioral effects in adult rats. *Neonatology* 2007; 92(1): 33-41.
18. Parker K.J., Buckmaster C.L., Sundlass K., Schatz-

- berg A., Lyons D.M. Maternal mediation, stress inoculation and the development of neuroendocrine stress resistance in primates. *PNAS* 2006; 103(8): 3001-5.
19. Lippmann M., Bress A., Nemeroff C.B., Plotsky P.M., Monteggia L.M. Long-term behavioral and molecular alterations associated with maternal separation in rats. *Eur. J Neurosci.* 2007; 25(10): 3091-8.
20. Sanchez M.M., Ladd C.O., Plotsky P.M. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: Evidence from rodent and primate models. *Development & Psychopathology* 2001; 13: 419-449.
21. Sanchez M.M., Hearn E.F., Do D., Rilling J.K., & Herndon J.G. Differential rearing affects corpus colostrum size and cognitive function of rhesus monkeys. *Brain Research.* 1998; 812: 38-49.
22. Suarez M.M., Rivarola M.A., Molina S.M., Perassi N.I., Levin G.M. Periodic maternal deprivation and lesion of anterodorsal thalamic nuclei induce alteration on hypophyso-adrenal system activity in adult rats. *Life Sci.* 2001; 69(7); 803-13.
23. Suchecki D., Duarte P.B., Tufic S. Pituitary-adrenal axis and behavioral responses of maternally deprived juvenile rats to the open field. *Behav. Brain Res.* 2000; 111: 99-106.
24. Teunis M.T., Heijnen C.J., Sluyter F., Bakker J.M., Van Dam AM. M.W., Hof M., Cools A.R., Kavelaars A. Maternal deprivation of rat pups increases clinical symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis at adult age. *Journal of Neuroimmunology* 2002; 133(1-2): 30-38.
25. Von Hourstine S., Dimitruovic M., Marcovic B.M., Jancovic B.D. Effect of early experience on behavior and immune responses in the rat. *Physion. Behav.* 1993; 54: 931-940.
26. Workel J.O., Oitzl M.S., Fluttert M., Lesscher H., Karsen A., de Kloet E.R. Differential and age-dependent effects of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of brown Norway rats from youth to senescence. *J. Neuroendocrinol.* 2001; 13(7): 569-80.

SUMMARY

THE INTERMITTENT AND PROLONGED MATERNAL SEPARATION AFFECTS BEHAVIORAL REACTIONS IN RAT PUPS

Gogberashvili K., Didebulidze K., Ubiria I., Uberi E., Chkuaseli N.

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatric

The work was designed to reveal the effect of maternal deprivation on the behavioral reactions of rat pups during the intermittent and prolonged maternal separation. Research was conducted on 126 white rat pups of both sexes received from 26 mothers at the 1st, 15th, 21st, and 60th days after birth. All animals were divided into three main groups: the first group included 42 litters submitted to

intermittent maternal deprivation (IMD). The second group included 28 litters submitted to prolonged maternal deprivation (PMD) and 56 litters served as the control group. Animals were housed in a room with a controlled temperature, humidity, 12 h light/dark cycle, having free access to the food and water. The received results testify to essential influence of maternal deprivation on the normal functioning of CNS, revealed in the alterations of behaviors in rats suffering from maternal deprivation. Thus, early maternal separation in rat pups may serve to be the stressful stimulus for CNS and alter its function, which produces the behavioural disorders among them.

Key words: intermittent maternal deprivation, prolonged maternal separation, central nervous system, behavioral reactions.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НЕПРЕРЫВНОЙ И ПРЕРЫВИСТОЙ МАТЕРИНСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕНЬШЕЙ КРЫС

Гогберашвили К.Я., Дидебулидзе К.Б., Убирия И.С., Убери Э.Н., Чкуасели Н.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии

С целью выявления влияния прерывистой и непрерывной материнской депривации на поведенческие реакции детенышей крыс, исследовали 126 детенышей белых нелинейных крыс обоих полов, рожденных от 26 мам на 1-й, 15-й, 21-й, и 60-й дни после рождения. Всех животных разделили на три группы: первая группа состояла из 42-х детенышей крыс, подвергнутых прерывистой материнской депривации (ПМД). Вторая группа включала 28 детенышей крыс, подвергнутых непрерывной материнской депривации (НМД). Третью, контрольную группу составили 56 детенышей крыс. Животных поместили в помещения с контролируемой температурой, влажностью, с 12-часовым циклом светло/темно, со свободным доступом к пище и воде. Полученные результаты показали, что НМД и ПМД являются различными стрессовыми факторами, которые воздействуют на поведенческие реакции крысят. Следует подчеркнуть, что при ПМД по сравнению с НМД преобладает активация как эмоциональной, так и двигательной деятельности животных. Отлучение от материнской груди существенно влияло на нормальное функционирование ЦНС детенышей крыс, вызывая изменения поведенческой реакции. Таким образом, раннее отлучение от материнского молока детенышей крыс является стрессорным фактором для ЦНС и приводит к различным поведенческим нарушениям.