

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 6 (195) Июнь 2011

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 6 (195) 2011

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences, is available on-line at [www.geomednews.ge](http://www.geomednews.ge)

**In 2009, GMN's SJR - 0.038; SNIP- 0.030**

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН, доступен в режиме on-line на [www.geomednews.ge](http://www.geomednews.ge)

**В 2009 году рейтинг журнала (SJR) - 0.038; импакт фактор (SNIP)- 0.030.**

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში, ხელმისაწვდომია on-line რეჟიმში საიტზე

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

2009 წელს ჟურნალის რეიტინგი (SJR) შეადგენს **0.038**; იმპაქტ ფაქტორი – **0.030**.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Академии медицинских наук Грузии, Международной Академии Наук, Индустрии,  
Образования и Искусств США.  
Издается с 1994 г. Распространяется в СНГ, ЕС и США

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,  
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Николай Гонгадзе,  
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,  
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл,  
Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ КОЛЛЕГИЯ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии**

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

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

[www.viniti.ru](http://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, V этаж, комната 5

тел.: 995(32) 54 24 91, 995(32) 22 54 18, 995(32) 53 70 58

Fax: +995(32) 53 70 58, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@dgmholding.com](mailto:nikopir@dgmholding.com); [gmn@caucasus.net](mailto: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**

#### **Lauri Managadze - Head of Editorial council**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Vadim Saakadze, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board**

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

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 5<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 54-24-91  
995 (32) 22-54-18  
995 (32) 53-70-58  
Fax: 995 (32) 53-70-58

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

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

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

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)  
[www.viniti.ru](http://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 для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее шести и не более пятнадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

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

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

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

5. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в статье обязательно вместе с инициалами, иностранных - в иностранной транскрипции.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ за последние 5-8 лет, 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 тексте в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы.

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

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

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

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials).

With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 6 pages and not exceed the limit of 15 pages of typed or computer-printed text.

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

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

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

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

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

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

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

7. 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, Russian and Georgian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze</b> PARENTS AND CHILDREN: "SURROGATE" PARADIGM OF MODERNITY .....	7
<b>Peris Clementina</b> GESTATIONAL SURROGACY: COULD BE A WAY TO BE A WAY TO REPRODUCTION? PROS AND CONS .....	11
<b>Fr. Ihor Boyko</b> MANIPULATIONS WITH HUMAN LIFE AND SURROGATE MOTHERHOOD: ETHICAL ASPECTS AND MORAL GUIDELINES .....	15
<b>Zakariadze A.</b> PHILOSOPHICAL AND LEGISLATION ASPECTS OF SURROGACY .....	18
<b>Гургенидзе Т.Ш., Мизандари М.Г., Гаделия Г.Т.</b> ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСЕ С РАДИОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЙ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ СТОПЫ .....	26
<b>Беручашвили М.В., Цагарели З.Г., Гогнашвили Л.Е., Квачадзе Т.И., Датунашвили Е.Д.</b> ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ЭПИТЕЛИИ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	32
<b>Абуладзе Г.В., Небиеридзе М.И., Нарсия Э.В., Еркомаишвили И.Г., Пипия Н.Г.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....	37
<b>Маматгавришвили Н.Д., Шарашидзе Н.С., Абашидзе Р.И., Квирквелия А.А.</b> МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА .....	40
<b>Perikhanyan A.</b> EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS OF CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY VERSUS DRUG ELUTING STENTS IN ARMENIA: A FEASIBILITY STUDY .....	44
<b>Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili Ts.</b> ERYTHRODERMA DESQUAMATIVA OF LEINER (CLINICAL CASE) .....	51
<b>Lachkepiani G., Giorgadze G., Mania M.</b> ACUTE URINE RETENTION AS A CLINICALLY ISOLATED SYNDROME (A CASE REPORT) .....	54
<b>Lomsadze G., Khetsuriani R., Arabuli M., Intskirveli N., Sanikidze T.</b> AGE RELATED ALTERATIONS OF ADRENORECEPTOR ACTIVITY IN ERYTHROCYTE MEMBRANE .....	58
<b>Devdariani T., Gogberashvili K., Manjavidze N., Kamkamidze G.</b> ASSOCIATION BETWEEN THE CYTOMEGALOVIRUS SEROPREVALENCE AND HEARING LOSS IN EARLY CHILDHOOD .....	61
<b>Дохнадзе Т.Дж.</b> ВЛИЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АХТАЛЬСКОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ВОЛН МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТДИСКЭТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ .....	65

<b>Квиташвили М.А.</b> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕПАТОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ЛЕГАЛОН (ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ).....	71
<b>Бегларян М.Г.</b> ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НА УСПЕХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ В УСЛОВИЯХ КОНКУРЕНЦИИ.....	76
<b>Meskheli M., Vachnadze V., Kurdiani., Tsagareishvili N., Bakuridze A.</b> TABLETING TECHNOLOGY FROM THE INDIVIDUAL AND NEW GALENIC ALKALOID CONSISTING PREPARATIONS OF THE PHELLODENDRON LAVALLEI BARK .....	79
<b>Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобiani И.Б.</b> ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ МАСЛА КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА И ЕГО ДЕЙСТВИЕ В ФОРМЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	85
<b>Monaselidze J., Lezhava T., Nemsadze G., Kikalishvili L., Ramishvili M.</b> EXTRACELLULAR MATRIX THERMOSTABILITY OF BREAST GLAND CARCINOMA .....	88
<b>Абдуллаев Ф.А.</b> ВЛИЯНИЕ N-АСЕТИЛЦИСТЕИНА НА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ.....	92
<b>Abashidze T., Gogiashvili L., Tsagareli Z.</b> THE MORPHOLOGY AND PATHOGENESIS OF LESIONS IN MICE BRAIN CORTEX UNDER INFLUENZA VIRUS A (H3N1 1/62) INFECTION .....	95
<b>Ratiani L., Parkosadze G., Koptonashvili L., Ormotsadze G., Sulaqvelidze M., Sanikidze T.</b> CORRELATION OF ATHEROGENETIC BIOMARKERS AND ESTRADIOL CHANGES IN POSMENOPAUSE .....	100
<b>Гагуа Н.Д., Бакуридзе А.Дж., Вачнадзе Н.С., Берашвили Д.Т., Вачнадзе В.Ю.</b> ЭКСТРАКЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗ ВИДОВ VINCA.....	105
ПОЗДРАВЛЕНИЯ ЮБИЛЯРУ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА В.П. СААКАДЗЕ).....	111

A Conference organized by the Patriarchate of Georgia and the Mission of the Catholic Church in Georgia:  
MORAL ASPECTS OF SURROGATE MOTHERHOOD was held at the Conference Hall  
of the National Parliamentary Library of Georgia on 23 March, 2011

## PARENTS AND CHILDREN: “SURROGATE” PARADIGM OF MODERNITY

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze

*Georgian Patriarchate Health Affairs Department, St. King Tamar Educational University, Tbilisi, Georgia*

Medically assisted human reproduction is a controversial issue that has attracted heated debate over the last decades. Assisted reproduction constitutes undoubtedly one of the most impressive achievements of medicine and biological sciences bearing far-reaching significant social consequences. It is connected with the birth of a new human being, an event that is welcomed with special admiration, awe and joy. At the same time, however, the problem of the degree of quality of life of this new human being and its parents cannot be ignored. For the Orthodox Church, the quality of life of a human being does not only include biological or psychological integration and social well-being, but also the possibility of spiritual development and to protect Christian moral code. This spiritual dimension bestows on man a sense of psychosomatic harmony and the prospect of his existential fulfilment [6,9]. Although reproductive techniques can fulfil the expectations of sterile couple for parenthood and increase the feeling of fulfilment and harmony of family life, at the same time it could generate problems of an ethical, medical, psychological, legal and social character. The ethical debate on surrogacy has often looked to religious roots and cultural backgrounds in search of an answer. A basic element of Orthodox Christian anthropology is the recognition of the sacredness of the existence of man who unites with his existence the tangible and intangible world. The objective of man, who is made in God's image, is to become “after His likeness” (Gen 1:26), namely to attain theosis and sanctification. Having this ultimate objective, man works, creates a family, cultivates the arts and sciences, organises societies. For this reason, when someone deals with man, even more so when he experiments with man, he performs a sacred act and thus ought to act with fear of God and respect [9]. Some religions do not permit reproduction through means other than natural procreation because a child is seen as «gift» from God. Others allow assisted reproduction methods as a last resort for infertile couples. Most European countries have adopted laws to regulate assisted reproduction, which reflect various religious, cultural, political and economic values. In Austria, Germany, Norway and Finland, surrogacy is illegal. In the United Kingdom, surrogacy can be offered only for women who have no other way to have a child – and only compensation for medical expenses can be paid. France, Denmark, Israel and the Netherlands forbid payment of any kind to surrogate mothers [3]. Though in Israel only gestational surrogacy using the intended mother's oocyte and intend-

ed father's sperm is allowed [8]. From the viewpoint of the Orthodox Church, three moments are absolutely unacceptable in IVF. The first is the creation and destruction of spare embryos in case of failure of the first implantation. The second moment is carrying a child through surrogacy. And the third is the use of donor cells. Marriage is a mystery of the two, in which there is no place for a third party. The “Basic Social Concept of the Russian Orthodox Church,” is not opposed strongly to IVF which involves only two parents, when all the embryos are implanted and in case of some hereditary disease. The Russian Church does not forbid the conception in this case, but believes that it would be better to refrain from having children. In this case, it is better to adopt. In the case of IVF, since the probability of an affected child is high, this issue is also acute [2]. Similar compromises have been observed in Catholic teachings although the Vatican does not accept IVF and criticized the awarding of the Nobel Prize for medicine to the British scientist Robert Edwards, the creator of the method of in vitro fertilization. In Italy IVF can be conducted under the conditions that “extra” embryos are not destroyed and donor cells are not used. They create only three embryos, the cells for them are taken only from the parents and all three embryos are implanted. No experiments on embryos, no destruction. Hinduism generally accepts assisted reproduction as a form of treatment [5]. Most Sunni scholars do not permit surrogate motherhood, since it involves introducing the sperm of a man into the uterus of a woman to whom he is not married. Infertile Turkish couples can not use both surrogacy and egg donation because Turkish legislation forbids third-party reproduction [4]. Most Shiite scholars, however, have issued jurisprudential decrees (fatwas) that allow surrogate motherhood as a treatment for infertility, albeit only for legal couples [1]. The Eastern Orthodox Church supports medical and surgical treatment of infertility, and the Baptist, Methodist, Lutheran, Mormon, Presbyterian, Episcopal, United Church of Christ, Christian Science, Jehovah's Witness, and Mennonite religions all have liberal attitudes toward infertility treatments [7].

This article provides an overview of surrogate motherhood from the scientific, philosophical and religious perspective of Georgian Orthodox Church priest. Techniques of artificial insemination or assisted reproductive techniques-having satisfied the arrogant idea of a human being to make his own decision whether to have children

or not – somehow settled the problem of childlessness; but, in return bestowed the stubborn mankind, that never resigns to God’s providence, with absolutely new, formerly non-existent dilemmas. One of such dilemmas is “surrogate motherhood”. It’s well-known that Christianity strictly contradicts with this observable fact but in secular society lots of questions about this phenomenon still remain unsolved. Unfortunately there are no injunctions on popularization of this phenomenon in our country and legislations of many countries don’t prevent dissemination of this regrettable experience as well. From our experience we know that prohibition isn’t a panacea as well. Church helps us to perceive the real essence of this or that phenomenon and gives us proper advice to evade sins. The choice is always upon us: human has his own free will. We intend to show the society the real and mythic sides of surrogate motherhood. It is written in Holly Writ: “He who has ears to hear let him hear!” (Mark 4, 9). ...

So what is bioethical essence of surrogate motherhood? We are offering our definition: Surrogate motherhood is the way to satisfy the wish of childless human or humans to have genetic child (with involvement of reproductive assisted techniques) that is based on pragmatic and utilitarian attitude towards the highest values – life, maternity and family. Namely pragmatism and utilitarianism are not acceptable for Christian world view. Supporters and apologists of surrogate motherhood are inspired precisely by this philosophical vision and ethical (morals) feeling. Reviewed phenomenon brings forward various medical, spiritual, ethical, legislative, bioethical, psychological and social problems before mankind and represents not only biomedical-technological innovation but also creates new social and ethical reality instead of traditional one in which metamorphosis of parents and their children – exchanged roles – are well represented. Thus the new “surrogate” paradigm of modernity is generated that is opposed by traditional familial paradigm. Let’s discuss the main, conceptual visions and ideas of those paradigms. First of all the word surrogate must be defined. It is derived from the word “Surrogate” that is explained in the vocabulary of foreign words in the following way: Surrogate (Latin surrogatus substitute for others) – 1. Substitute for anything that has some characteristics of genuine thing or product. 2. (Figurative) false, falsified thing. We’d like to remind you what is written in Georgian legislation pertained to the law of “Health Care” that is supposed to be similar to analogical laws in other countries. In unit XXIII – Family planning – we read:

Clause 136

Every citizen of Georgia has the right to decide independently on the number of children he/she wants to have and the time of their birth. There is no need to carry long discussion in order to ascertain that such ridiculous right won’t “feel comfortable” from the Christian point of view.

Exactly such attitude – disregard of God’s will and pre-

destination gave rise to spiritual – ethical problems like: abortion, contraception, artificial insemination, surrogate maternity and so called non-traditional families ...

Pragmatic humans who suffer from godlessness make various logical deductions in relation with childbirth and God’s will:

- Some couples expected to have one or two children and don’t concentrate on childbearing.
- Others want to have many children.
- There are couples who give priority to other problems like business, career, education, financial situation, accommodation and etc. and only afterwards they plan to have children.
- Other couples allege that “modern life isn’t easy and one child is enough, as it’s difficult to raise even one child”.
- Some couples when they get married can’t perceive that child bearing and their Christian upbringing is the destination of their life.
- Some people do not want to aggravate their lives with children as they need extra caring and most cases they prefer to keep cats and dogs or other exotic animals or take some other hobbies.
- To some people setting down to married life makes no sense. Therefore such people never get married though many of them accept the idea of having children.
- Most married couples say no to childbearing. They kill their children via abortions and thus exterminate their family line, or achieve the same goal applying contraception.

In the abundance of such pluralistic desires, wishes and objectives humans unfortunately are free to make their own choice of decision-making and technology of surrogate motherhood stands among them; within the years of its existence surrogate motherhood managed to accumulate lots of bioethical problems, paradoxes, dilemmas and collisions. We’d represent some of them:

1. After child delivery relinquishment of child from so called surrogate mother to so called genetic parents neglects that deep spiritual and emotional closeness that is generated between mother and child within the period of pregnancy: gestational motherhood and prenatal childhood;
2. Disregard of such closeness is revealed from the “commissioning” side as well that is exposed via indifference (non-existence of real compassion) towards surrogate mother that puts spiritual-ethical values of so called genetic parents under question;
3. The new notion “surrogate gestation” comes on the surface with its psychological peculiarities. Financial interest, family condition, age, lack of life experience (the first time mother), kinship (when grandmother or aunt or other relative is a surrogate mother and etc) exacerbates the situation;
4. When surrogate mother is the mother of genetic mother or father (future grandmother), or sister or any other close

relative, we suppose that we support metamorphosis of traditional attitude towards such human value as it is a family;

5. Concept of surrogate father appears. This term is applied towards single fathers who hire not only surrogate mother but also an ovule donor;

6. In the birth certificate of a child whose father is a single surrogate the graph "mother" remains unfilled and in case such special forms of birth certificates are introduced the graph and word "mother" will be eradicated.

7. Surrogate maternity together with assisted reproductive techniques created the precedent of "caring" about so called non-traditional, homosexual couples to nurture their desire of having children. Of course we consider such endeavor flatly unacceptable for Christian world and regard it as the biggest sin;

8. When the commercial institute of surrogate maternity is generated within the society its essence becomes similar to service sphere and accordingly facilitates disappearance of sacral attitude between mother and child and assists devaluation of the highest human value – maternity;

9. Due to such technologies the child premeditatedly falls into psychological critical situation; he is in difficulty to decide who is his real mother;

10. Surrogate reproduction doesn't envisage the right of a child to be born and raised in a traditional family, in the atmosphere of parental love and care, he is not secured to evade mental injury in the micro-society of homosexual couples and etc.;

11. This artificial method of reproduction turns to be the source of so called surrogate orphanhood, especially when the commissioning parents change their minds to take the child due to this or that disabilities of the newborn infant or chose only one among two or three surrogate babies. Such examples are more than a few in this countries of former Soviet Union and Russia among them;

12. Posthumous motherhood or fatherhood via conservation of gametes is raised to the aspect of immortality by people of non Christian adherence. Such misbalance in the sphere of reproduction of humans as biological and spiritual creatures will cause unpredictable cataclysms and prevention of them will be absolutely impossible as there are no research data's of those phenomena and ways of preclusion can be seen either;

13. There are lots of problems from the legal point of view. For example, the fate of the baby whose biological parents died or divorced within the period of surrogate gestation is absolutely undetermined; we don't know what is the legal status of a single surrogate father; who has the right to use the gametes or sexual cells of a deceased human relative for surrogating and how it can be implemented; and the first and foremost, we must determine legislative and legal norms of surrogate motherhood;

14. Hereto we must notice that legal reality of our country requires total modification and spiritual-ethical harmonization with our traditions, consideration of native, human and divine values in order to achieve perfection;

15. From all abovementioned facts we can ascertain that modern mankind stands in front of implantation of a new paradigm called – surrogating; we've just mentioned few conceptions in today's report.

## REFERENCES

1. Aramesh K. Iran's experience with surrogate motherhood: an Islamic view and ethical concerns. *J Med Ethics*. 2009; 35(5): 320-2.
2. Basic Social Concept of the Russian Orthodox Church <http://orthodoxeurope.org/page/3/14.aspx>
3. Dermout S. et al. Non-commercial surrogacy: an account of patient management in the first Dutch Center for IVF surrogacy, from 1997 to 2004. *Human Reproduction*. 2010; 25 (2): 443-449.
4. Kilic S, Ucar M, Yaren H, Gulec M, Atac A, Demirel F et al. Determination of the attitudes of Turkish infertile women towards surrogacy & oocyte donation. *Pak J Med Sci*. 2009; 25(1): 36-40.
5. Kumar Anand. Ethical Aspects of Assisted Reproduction – an Indian viewpoint. *Reproductive BioMedicine Online* 2007; 14(1): 140-142.
6. Metropolitan Nikolaos (Hatzinikolaou). The Greek Orthodox position on the ethics of assisted reproduction. *RBM Online* 2008; 17 (3): 25-33. *Reproductive biomedicine Online*; [www.rbmonline.com/Article/3548](http://www.rbmonline.com/Article/3548) on web 1 October 2008
7. Schenker J. *Religious Perspective. n Surrogate Motherhood, International Perspectives*, Portland: Hart Publishing, 2003.
8. Schenker J. Infertility evaluation and treatment according to Jewish law. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997; 71;113–121.
9. <http://www.bioethics.org.gr/en/Assisted%20Reproduction.pdf> Hellenic Republic: The Holy Synod of the Church of Greece: bioethics committee basic positions on the ethics of assisted reproduction (11.1.2006).

## SUMMARY

### PARENTS AND CHILDREN: "SURROGATE" PARADIGM OF MODERNITY

**Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze**

*Georgian Patriarchate Health Affairs Department,  
St. King Tamar Educational University, Tbilisi, Georgia*

The article provides an overview of surrogate motherhood - one of many currently available forms of Assisted Reproductive Technologies for couples who find themselves unable to conceive a child on their own. Within the years of its existence surrogate motherhood managed to accumulate lots of bioethical problems, paradoxes, dilemmas and collisions. Author represents some of

them. Also the legal, moral and religious implications of surrogacy are addressed. The religious perspective from the Orthodox Christian, Catholic, Jewish, Hinduism, and Islamic points of view are provided. The author concludes that surrogate motherhood is not only the answer to childlessness but it supports metamorphosis of traditional attitude towards such human value as it is a family.

**Key words:** surrogate motherhood, ethical aspects of surrogacy, medical aspects of surrogacy, psychological aspects of surrogacy, moral aspects of surrogacy.

## РЕЗЮМЕ

### РОДИТЕЛИ И ДЕТИ: “СУРРОГАТНАЯ” ПАРАДИГМА СОВРЕМЕННОСТИ

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе

*Департамент здравоохранения Грузинской Патриархии; Образовательный университет им. Св. Царицы Тамар, Тбилиси, Грузия*

Статья посвящена многостороннему изучению феномена суррогатного материнства - одной из многих имеющихся в настоящее время форм вспомогательных репродуктивных технологий, которая предназначена не только для супружеских пар, которые оказываются не в состоянии зачать ребенка самостоятельно, но используется и в других, названных автором «суррогатными», проявлениях семейного микросоциума. Анализируются также отношения к проблеме суррогатии в различных странах. За период своего существования суррогатное материнство успело породить множество биоэтических проблем, парадоксов, дилемм и коллизий. Рассмотрены правовые, моральные и религиозные последствия суррогатного материнства, отношение различных религиозных конфессий к современным репродуктивным технологиям. Представлены аргументы против суррогатного материнства.

Автор считает, что суррогатное материнство является не только ответом на бездетность, но и способствует метаморфозе традиционного отношения общества к такой значительной человеческой ценности, каковой является семья.

## რეზიუმე

მშობლები და შვილები: თანამედროვეობის “სუროგატული” პარადიგმა

არქიმანდრიტი ადამი - ვახტანგ ახალაძე

საქართველოს საპატრიარქოს ჯანდაცვის დეპარტამენტი; წმინდა თამარ მეფის სახელობის სასწავლო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

სტატია ეძღვნება სუროგატული დედობის ფენომენის არსის მრავალმხრივ კვლევას. აღნიშნულია, რომ სუროგაცია წარმოადგენს დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების ერთ-ერთ სახეს, რომელიც გამიზნულია არა მხოლოდ იმ ცოლქმართათვის, რომელთაც არ შესწევთ დამოუკიდებლად ნაყოფის ჩასახვის უნარი, არამედ ფართოდ გამოიყენება ოჯახური მიკროსოციუმის სხვა, როგორც ავტორი უწოდებს, “სუროგატული” გამოვლინებების შემთხვევებშიც. განხილულია სუროგატული დედობისადმი არსებული დამოკიდებულება ზოგიერთ ქვეყანაში, ასევე მისი დანერგვის სამართლებრივი, მორალური და რელიგიური შედეგები. წარმოდგენილია სხვადასხვა რელიგიური შესხედულებანი თანამედროვე რეპროდუქციული ტექნოლოგიებისადმი. მოყვანილია სუროგაციის საწინააღმდეგო არგუმენტები. ავტორს მიაჩნია, რომ სუროგატული დედობა როდი წარმოადგენს მხოლოდ პასუხს უშვილობაზე, არამედ იგი ხელს უწყობს ტრადიციული დამოკიდებულების მეტამორფოზას ისეთი მნიშვნელოვანი ადამიანური ღირებულებისადმი, როგორიცაა ოჯახი.

## GESTATIONAL SURROGACY: COULD BE A WAY TO BE A WAY TO REPRODUCTION? PROS AND CONS

Peris Clementina

*Turin, Italy*

Until the introduction of modern assisted reproductive techniques (ART), “partial surrogacy” was the only means of having children in a couple when the women had no uterus or major anomalies of the uterus. Artificial insemination has been used to inseminate surrogate host with the semen of the male partner of the couple wishing to have the child. In Vitro Fertilization (IVF) has enabled both partners in a relationship to use their own gametes to create their own embryos and for these embryos to be transferred to a surrogate host. This is a gestational surrogacy or IVF surrogacy. Since most couples want their own genetic children, IVF surrogacy has become an accepted treatment option for women in certain countries. The sophistication of the treatment is very much greater than it is for “partial surrogacy” and therefore the degree of commitment (technically speaking) and the costs are very much higher. None can predict what will happen when a surrogate baby is born with a disability. Anyway accurate documentation of surrogacy is impossible, all over the world: no agency documents these arrangements in many cases. In a very sad case, when the commissioning woman was a Russian (grand) mother who lost her son and used IVF surrogacy to have a surrogate baby using his frozen sperm, a baby was born using donated oocytes and a dead man’s sperm. The courts declared the child “not existing” and therefore could not have a birth certificate. In a prospective longitudinal study [2], psychological effects of the surrogate arrangements are notable and occur over an extended period of time. Indeed first and foremost, it is imperative to remind one self that “the right to a child (if it is a right) should not be achieved at the expense of the right of the child” [16]. But openness and disclosure of identifying information is still a contentious issue, and this can be a cause for future conflict and concern [21]. A problem is the loss of control some commissioning couples felt over the prenatal care of their child, especially if complications arose during the pregnancy [14]. Indeed a serious psychological, medical and legal problem is for example the parenting the NICU (Newborn Intensive Care Unit) premature infant. ART-babies have poorer neonatal outcomes than non-ART babies, especially if twins [30]. So a question difficult to answer is how to care a surrogate baby in the NICU. Surrogates are in many ways vulnerable to failure and loss. They could not be chosen in a surrogate programme or experience failure to conceive to miscarriage and stillbirth. Loss means the failure to give a baby to the intended parents. ART contribute to loss by raising expectations of success, by attempting to maximize results through the transfer of multiple embryos and by early monitoring and testing.

Although the first gestational surrogacy was reported in 1985 and since then thousands of surrogate babies are born, the real number is not known. The American Fertility Society in 1986 has recommended that much more attention should be paid to the long consequences for the children, hosts and commissioning couples of these arrangements. But there are few publications in the literature of experience with IVF surrogacy and very few long-term follow-up studies of the surrogate mothers or the babies or the couples involved in surrogacy arrangements [3]. These studies show reassuring data and positive outcomes, even if they are not conclusive, because they deal with few selected cases [10]. Few studies reported experiences with a gestational pregnancy programme in USA, Brazil, Finland, U.K., and Israel. The most recent series [3,9,25] showed pregnancy/embryo-transfer rates and live birth rates comparable with conventional IVF in these setting, in particular in the most extensive experience recently published (180 cycles in 112 commissioning couples), respectively 24% and 15,8% [9]. From then till now no other significant series has been published, according to a query in Pub Med. There are many studies about psychological and sociologic issues, ethical and legal problems, some case report and many unresolved open questions. Even if in young and healthy women, surrogate IVF pregnancies can be considered as donor-pregnancies (OD) from an immunological point of view. The OD recipients are at higher risk for untoward obstetric outcomes than their IVF counterparts, due to hypertension, preeclampsia, maternal and fetal morbidity and mortality [13]. A supposed mechanism is a poor placentation. Embryonic-maternal interactions determine the pattern of endometrial invasion through as yet unknown factors (secretory products of the maternal endometrium and the embryo’s trophoectoderm likely play a role in these interactions). In OD and IVF surrogate pregnancies these interactions may be altered by genetic incompatibilities of the mother and embryo, leading to successful yet suboptimal invasion of the maternal endometrium. This in turn may lead to poor placentation and eventually oxidative stress on the placenta and hypertension by these mechanisms [13]. Although obstetric delivery information is generally available from national registries of IVF, obstetric course and complication are not. To date no study has been prospectively designed and published to address these points in any surrogate programme. So could be difficult to adequately counsel from a medical point of view an intended gestational carrier and the commissioning couple. It is now known that OD and of course surrogate pregnancies have a higher and serious, if not life-threatening, risk of

maternal and fetal morbidity [6,26-28]. Owing to the high degree of antigenic dissimilarity, these pregnancies represent an interesting model to study complex immunologic interactions as the fully allogenic fetus is not rejected but tolerated by the pregnant women. This will inform future research and help counsel women using ART [12,15]. Other important aspect of DO and IVF surrogate pregnancies is the possible insorgence of a hematologic disease in the fetus. Alloimmune thrombocytopenia (also fatal) has been described in surrogate pregnancies, due to the presence of antibodies against the platelet antigen HPA-1 [5]. The authors suggested to take a careful history from a surrogate mother before implantation and/or to give mandate that all women be typed for HPA-1a/1b before serving as surrogate mothers. Hemolytic diseases of the newborn were also described in surrogacy cases due to Rh anti-C antibodies [21]. A new problem of immunologic interest in surrogate and OD pregnancies is the naturally acquired microchimerism. Bi-directional transplacental trafficking occurs routinely during the course of pregnancy. Microchimerism refers to a small number of cells (or DNA) harbored by one individual that originated in a genetically different individual. Studies of fetal microchimerism during pregnancy may offer insight into complications of pregnancy, as hypertension and preeclampsia as well as insights into the pathogenesis of autoimmune diseases. Until now initial results point both to adverse and beneficial effect, both in maternal and fetal microchimerism, the so called matrilineal non-mendelian heredity [17], but fetal acquisition of maternal cells may have more dramatic consequences on later fetal health than fetomaternal transfer does on maternal health [8], because the fetal immune response differs from adult and even from neonatal immune response. Fetal cells from spontaneous pregnancies persist in maternal blood and tissues for decades after delivery, have stem cells properties and persist in a stem cells niche [18]. These cells are semiallogenic in that they share the maternal copy of their alleles, but also have a foreign paternal copy. In DO and IVF surrogates pregnancies, oocytes from a woman are fertilized in-vitro and the embryos are then transferred to a recipient who is the gestational carrier. No histocompatibility matching is done between the egg donor and recipient. Therefore, fetal cells resulting from donor egg gestational carrier pregnancies are completely allogenic, as the maternal and paternal copy of each allele is foreign. Also in donor egg gestational carrier pregnancies allogenic fetal cells could persist for several years in circulation. These cells thus evade the host immune surveillance [32].

So DO and IVF surrogates pregnancies are in facts experimental pregnancies, in that none knows how fetal and maternal allogenic cells, although tolerated, will behave in the long term. Fetal exposure to non-inherited maternal antigen (NIMA) induces NIMA specific tolerance. However, there is emerging evidence that exposure to NIMA can alternatively lead to specific priming. The processes

regulating tolerance versus priming to NIMA are poorly understood and probably multifactorial. It has been proposed that both the quality and the quantity of NIMA exposure will be found to be the key determinants of these opposing outcomes [23] and that fetal microchimerism could be an explanation of diseases [7]. Indeed long term studies are needed to understand if a DO or Surrogate pregnancy is beneficial or indifferent or dangerous to the gestational carrier and to the child, looking into maternally provided inherited genetic and post-implantation prenatal effects [31]. This practice, that until now is poorly assessed where legalized, should be strictly controlled in national registers, evaluating long-term mental and physical risks objectively and transparently [9,29]. National and international committee (HFEA, ACOG, FIGO etc....) released up-dated guidelines with minimal requirements and considerations about ethical and legal aspects of surrogacy concerning the medical and psychological consequence of these arrangements for the surrogate, the commissioning couple and the child(ren) involved [3,19]. However these recommendations are not followed. So reasons for concern really exist. Considering the real risks of commodifications of reproductive bodies within this trade, efforts are done recently to minimize risks for the triad involved [22]. Within the professions, the British Medical Association changed its stance on surrogacy from seeing it as an unacceptable means to overcome childlessness to accepting it as an inevitable option, but social support for this practice is still lacking [1]. The surrogacy indeed is not socially accepted and the majority of the population has negative attitude towards it, when asked, also in country in which is legal, as in U.K. [20,24]. More positive attitude towards surrogacy is found between medical students and in infertile women, .lesbian and homosexual couple [11]. With more than 25000 babies born in U.S. through surrogacy, anyway it has been suggested that the surrogacy experience is a good one and that the society has to assume a different paradigms about motherhood and childbirth [30]. In contrast, others think that surrogacy is similar to prostitution and slavery in that it reduces women's reproductive labour to a form of alienated and/or dehumanised labour or that it unethically commodifies women and children or that there is a great similarity between gestational commercial surrogacy and organ transplant marketing The right to be a parent, although not constitutional, is intuitive and deeply rooted. Social attitude can change in time and be positive with every arrangement in reproduction, cross-border reproductive tourism can override every prohibition and pragmatic considerations on the power of desire in the real world of the offer/demand transactions can be so conclusive to legalize also commercial surrogacy in most countries. However, the issue remains whether this right overrules all other rights and at what price to the parties involved. Anyone of us has the duty to answer to this question at the best of the scientific and ethical knowledge.



## REFERENCES

1. van den Akker OB. Psychosocial aspects of surrogate motherhood. *Hum Reprod Update*. 2007 Jan-Feb;13(1):53-62.
- 2 van den Akker OBA. Psychological trait and state characteristics, social support and attitudes to the surrogate pregnancy and baby. *Hum Reprod*. 2007 Aug;22(8):2287-95.
3. Brinsden PR. Gestational surrogacy. *Hum Reprod Update*. 2003 Sep-Oct;9(5):483-91.
4. Chambers GM, Chapman MG, Grayson N, Shanahan M, Sullivan EA Babies born after ART treatment cost more than non-ART babies: a cost analysis of inpatient birth-admission costs of singleton and multiple gestation pregnancies. *Hum Reprod*. 2007 Dec;22(12):3108-15.
5. Curtis BR, Bussel JB, Manco-Johnson MJ, Aster RH, McFarland JG. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in pregnancies involving in vitro fertilization: a report of four cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):543-7.
6. Duffy DA, Nulsen JC, Maier DB, Engmann L, Schmidt D, Benadiva CA. Obstetrical complications in gestational carrier pregnancies. *Fertil Steril*. 2005 Mar;83(3):749-54.
7. Fugazzola L, Cirello V, Beck-Peccoz P. Fetal microchimerism as an explanation of disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Feb;7(2):89-97.
8. Gammill HS, Nelson JL. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol*. 2010;54(2-3):531-43.
9. Goldfarb JM, Austin C, Peskin B, Lisbona H, Desai N, de Mola JR. Fifteen years experience with an in-vitro fertilization surrogate gestational pregnancy programme. *Hum Reprod*. 2000 May;15(5):1075-8.
10. Golombok S, Murray C, Jadvá V, Lycett E, MacCallum F, Rust J. Non-genetic and non-gestational parenthood: consequences for parent-child relationships and the psychological well-being of mothers, fathers and children at age 3. *Hum Reprod*. 2006 Jul;21(7):1918-24.
11. Heikkilä K, Länsimies E, Hippeläinen M, Heinonen S. A survey of the attitudes of infertile and parous women towards the availability of assisted reproductive technology. *BJOG*. 2004 Nov;111(11):1229-35.
12. van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW, Claas FH, Schonkeren CM, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):704-12.
13. Keegan DA, Krey LC, Chang HC, Noyes N. Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):776-81.
14. Kleinpeter CB. Surrogacy: the parents' story. *Psychol Rep*. 2002 Aug;91(1):201-19.
15. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2010 Dec;116(6):1387-92.
16. Kopfensteiner T. Ethical aspects of in vitro fertilization and embryo transfer. *Biomed Pharmacother* (1998) 52:204-207.
17. Maurel M.C., Kanellopoulos-I Langevin C. Heredity - Venturing Beyond Genetics. *Biol Reprod*. 2008;79:2-8.
18. Mikhail MA, M'Hamdi H, Welsh J, Levicar N, Marley SB, Nicholls JP, Habib NA, Louis LS, Fisk NM, Gordon MY. High frequency of fetal cells within a primitive stem cell population in maternal blood. *Hum Reprod*. 2008 Apr;23(4):928-33.
19. Milliez J; FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. Ethical framework for gynecologic and obstetric care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 May;101(2):218.
20. Minai J, Suzuki K, Takeda Y, Hoshi K, Yamagata Z. There are gender differences in attitudes toward surrogacy when information on this technique is provided. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Jun;132(2):193-9.
21. Mitchell S, James A. Severe hemolytic disease from rhesus anti-C antibodies in a surrogate pregnancy after oocyte donation. A case report. *J Reprod Med*. 1999 Apr;44(4):388-90.
22. Nygren K, Adamson D, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J; International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies. Cross-border fertility care--International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies global survey: 2006 data and estimates. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):e4-e10.
23. Opiela SJ, Adkins B. The pendulum swings: Tolerance versus priming to NIMA. *Chimerism*. 2010 Jul;1(1):36-38.
24. Poote AE, van den Akker OB. British women's attitudes to surrogacy. *Hum Reprod*. 2009 Jan;24(1):139-45.
25. Raziell A, Schachter M, Strassburger D, Komarovskiy D, Ron-El R, Friedler S. Eight years' experience with an IVF surrogate gestational pregnancy programme. *Reprod Biomed Online*. 2005 Aug;11(2):254-8.
26. Reame NE, Parker PJ. Surrogate pregnancy: clinical features of forty-four cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 May;162(5):1220-5.
27. Reame NE. The surrogate mother as a high-risk obstetric patient. *Womens Health Issues*. 1991 Summer;1(3):151-4.
28. Sellers López F, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen V, Lozano JM, Palacios A, Bernabeu R. Analysis of placental vascularization by means of 3D Power Doppler in women pregnant following oocyte donation. *Reprod Sci*. 2010 Aug;17(8):754-9.
29. Serafini P. Outcome and follow-up of children born after IVF-surrogacy. *Hum Reprod Update*. 2001 Jan-Feb;7(1):23-7. Review.
30. Teman E. The social construction of surrogacy research: an anthropological critique of the psychosocial scholarship on surrogate motherhood. *Soc Sci Med*. 2008 Oct;67(7):1104-12.
31. Thapar A., Harold G., Rice F., Ge Xiao Jia, Boivin J., Hay D., van den Bree M., Lewis A. Do intrauterine or genetic influences explain the foetal origins of chronic disease? A novel experimental method for disentangling effects *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 25.

32. Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, Feldon SE, Arnold GL, Eggenberger E, Mejico LJ. Late onset optic

neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. Am J Ophthalmol. 2009 May;147(5):929-33.

### SUMMARY

#### GESTATIONAL SURROGACY: COULD BE A WAY TO BE A WAY TO REPRODUCTION? PROS AND CONS

**Peris Clementina**

*Turin, Italy*

The aim of this article was to address pros and cons of gestational surrogacy, the social and psychological issues involved in surrogate motherhood triads. Pros and cons of surrogacy, the possible insurgence of a hematologic disease in the fetus, hemolytic disease of the newborn, naturally acquired micro-

chimerism in surrogacy cases, ethical, medical, psychological, legal and religious issues of a problem are discussed.

**Key words:** surrogacy, microchimerism, psychological aspects of surrogacy, IVF surrogacy.

### РЕЗЮМЕ

#### ГЕСТАЦИОННОЕ СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО: СПОСОБ РАЗМНОЖЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА? - «ЗА» И «ПРОТИВ»

**Перис Клементина**

*Турин, Италия*

В работе рассмотрены проблемы гестационного суррогатного материнства, когда суррогатная мать вынашивает генетически и биологически чужого ребенка. Проанализированы социальные и психологические аспекты, связанные с суррогатным материнством, вероятность

передачи гематологических заболеваний плоду, гемолитических болезней новорожденного, естественным путём приобретенный микрохимеризм в случаях с вынашиванием чужого ребёнка, этические, медицинские, психологические, правовые и религиозные аспекты.

### რეზიუმე

გესტაციური სუროგატული დედობა: არის თუ არა იგი ადამიანის გამრავლების საშუალება? - მომხრეთა და მოწინააღმდეგეთა მოსაზრებანი

**პერის კლემენტინა**

*ტურინი, იტალია*

ნაშრომში განხილულია გესტაციური სუროგატული დედობის პრობლემები, როდესაც სუროგატული დედა მუცლით ატარებს გენეტიკურად და ბიოლოგიურად სხვის შვილს. ყურადღება გამახვილებულია სუროგატულ დედობასთან დაკავშირებულ სოციალურ და ფსიქოლოგიურ ასპექტებზე, ნაყოფისათვის ჰემატოლო-

გიური დაავადების გადაცემის ალბათობაზე, ახალშობილთა ჰემოლიზური დაავადებების განვითარების შესაძლებლობაზე, სხვისი შვილის მუცლის ტარებისას ბუნებრივი გზით შექმნილ მიკროქიმერიზმზე; ასევე განხილულია ეთიკური, სამედიცინო, ფსიქოლოგიური, სამართლებრივი და რელიგიური ასპექტები.

## MANIPULATIONS WITH HUMAN LIFE AND SURROGATE MOTHERHOOD: ETHICAL ASPECTS AND MORAL GUIDELINES

Fr. Ihor Boyko

*Dean of the Faculty of Philosophy and Theology Ukrainian Catholic University, Ukraine*

Sterility or infertility is the cause of real anxiety for a married couple that wants to have children and feels incomplete and unrealized, when it does not have them. This is especially true for women: "There is no doubt that the inability to have a child causes severe suffering for a woman, who for physiological reasons is more involved in procreative act than a man." [1]. Surrogate motherhood is a "tool" to help avoid the inability to become a mother. But if one uses this "tool," then there have to be reasons, for which a woman insists on being a mother. "A woman who requests a donation of egg or is ready to provide its womb "for lease" to another woman, must first ask herself why she so insistently wants to become a mother: to realize her motherhood or out of fear that not having a child will cause that her husband will leave her? or for the benefit of the child?" [2].

### **I. Manipulations with Human Life and Surrogate Motherhood**

**I.I. The concept of "motherhood".** Folk wisdom says there can be only one mother, expressing what until recently was selfevident. If there may be difficulties with the identification of paternity (for example, identification of the father of a child), there are no doubts about the mother: she is unique and immediately recognized. This direct biological connection, which by its nature can not have any uncertainty, is the fundamental basis of acceptance of each new person who comes into this world. Today, with the help of reproductive technologies, what was selfevident became problematic. Close relations became uncertain and ambiguous. After the split between sexuality and reproduction, leading to a non-sexual reproduction, reproductive technologies became part of parenting roles (figures), which consequently are multiplied on the basis of their different roles and new figures. To give a simple example: a biological mother may actually split into two figures: *the one that is the egg donor* and *the other one in whose womb the embryo is implanted*. To these two figures can be added the role of a mother, who plays a *social and emotional* role, for whom the order or a reproductive process was put into effect. In this context, "the abuse of natural processes" is always on the part of a woman who wants to have a baby at any cost. She exercises the faculty of omnipotence. In a word, the terms of the psycho-affective way to conceive a child is the most ominous and the least acceptable, because the perception of the child as a gift, which should be humbly accepted, is lost. [3]. The concept of "motherhood" apparently includes not only

the reproductive function or only educational process, but the entire complex of factors related to each other that envisions creating a parental relationship with the child. Thinking about being a mother and formation of the concept of "motherhood" precedes being a mother: "[...] motherhood should not be reduced only to the actual experience of reproduction, to its gynecological dimension; it includes the whole life of a woman. [...] A series of fantasies, dreams, games, feelings that are entertained by a woman as early as her childhood witnesses to the fact that the mother's body prepares for what she has to become, i.e., a "mental womb"." [4] Maternity goes beyond its physical dimension and requires relationships: openness to new life and its acceptance. Communication between a mother and her unborn child is clearly very close from the biological point of view, but it should not be limited only to the physiological measure, because at the same time there exists a mental and spiritual connection. Openness and willingness to become a mother does not begin from the recognition of pregnancy but is formed much earlier and can be defined as a yearning to become a mother. The motherly desire creates the link between a mother and her future child, while the relationship with the child is established at the moment of conception. This creates a strong biological connection, and it goes beyond the biological dimension and includes an integral dimension of identity of a mother and her unborn child.

### **I.II. The notion of "surrogate motherhood"**

The term "surrogate motherhood" and "replaceable motherhood" is used in two cases: on the one hand, it is understood when a pregnant woman is harboring an embryo that genetically derives from two donors of gametes, and on the other hand, when a pregnant woman is harboring an embryo, which was conceived of her egg but the sperm was taken from a male donor who is not her husband. In both cases, it is assumed that a woman, a surrogate mother, does not claim to be a mother to a child born of her. A child grows in a family, for which a surrogate mother gave birth, as if she rendered a service for money. *Surrogate motherhood* necessarily leads to the question of who is really the mother and what is motherhood. Thus, the *surrogate motherhood* can be interpreted as the highest manifestation of the couples' desire to have a child that genetically is linked with parents. This is the wish to have a child at any price. To achieve this goal, such concepts as "motherhood and fatherhood," "family," and "sonship and daughtership"

are revised. In the case of replaceable motherhood it is not absolutely clear who is the mother of a child and what are the family relationships. At the same time it is unclear whether procreation is the right or privilege, and it is unclear whether the family is a community, which consists of men and women who are joined together for mutual love and procreation, or it is an “association,” which allows other people to have certain relationship with the family (seed donor, egg donor, womb of lease, etc.). It simultaneously raises the question of exploitation of the human body and the use of an unborn child who becomes *the object of manipulation*. The concept of surrogacy at the end is completely opposite to the concept of motherhood. **Motherhood** involves giving oneself, while the **surrogate motherhood** is called to satisfy the desire to have something. **Motherhood** is called for the benefit of a child, while the **surrogate motherhood** is directed rather for the benefit of parents. New life comes through natural **motherhood**, but in **surrogate motherhood** an attempt is made to usurp authority over life. When spouses resort to surrogate motherhood, the motherhood becomes “a tool,” manipulation, and ceases to be an expression of interpersonal relations. At the same time a child becomes a means of happiness or desire of some sort and is not considered as an end in itself anymore. When there is a desire to use the services of a surrogate mother, then it means that motherhood is not desirable for the good of a child but rather to the subjective good of the couple that commissions a child. If one searches only for the private benefit, the benefit of another person is denied. A personal desire is then treated as common law, hoping to replace objectivism by subjectivism. “There is no doubt that the couple has a legitimate desire to have a baby, but to identify the legitimate desire with a subjective right is detrimental for social coexistence.” [5]. The desire to have children is a natural and legitimate aspiration and should not be confused with the **right to possess a child**, which instrumentalizes a child and deprives it of the value in itself. “[...] Motherhood, which is the ability of the human body in certain conditions and for a limited time, can not be the subject of rights. Motherhood is not a necessary component of what we can define as part of women’s “good life.”” [6] If motherhood is regarded as one of the rights, then all assisted reproductive technologies and the lease of uterus are legitimate. On the other hand, it should be made clear whether motherhood is a *choice* or a *necessity*. If it is considered a necessity, then there is an undeniable right to have a baby, but if not, in this case it is impossible to justify a desire as the right. The right for a child is understood rather as the right for procreation, but in the case of surrogate motherhood a different right comes into play, the right for procreation of a child for someone else. Clearly, the law, which originates in *the right for a child*, necessarily reduces a person to the “tool” and this applies to both the child and the surrogate mother, despite the fact that choice of the latter was made freely. The law, which uses a human person as a means,

opposes law as such, because the law was created to serve people, and therefore the human person should be treated as a goal in itself, and not as a means to achieve a goal. Human person is the one who possesses the rights and “as such it can not be the object of law.” [7]. At the same time the law, legal rules or rights are universal in nature. In the case of surrogate motherhood only parental right for a child is considered, and it does not take into account the child’s right to be brought into the world with dignity and with own parents. On the other hand, “the child has a right to be conceived, not “manufactured.”” [8]. Perception of parenting as a right denies perception of a child as a gift. At the same time, the desire to have a child at any price rejects the fact that “motherhood can be realized even without her own child.” [9].

**II. Ethical aspects and moral guidelines.** From the Christian point of view, the perception of the child as a “gift” and as an indescribable reality has its basis in the act of creation, and the procreation itself is continuation of the act of creation: it comes from above (from God) through the intervention that is utterly free of charge and can not be subject to any claims. The relationship of husband and wife in regard to parenthood and motherhood in this case should be characterized with an openness to receive and willingness to accept something that does not belong to us and only God can give it to us in accordance with His incomprehensible plan of love. [10]. There is a good alternative to the surrogate motherhood, which most appropriately corresponds to a married couple or family, namely, *adoption, which is one of the forms of the valuable service of life*. Adoption is an act which can heal the harm that has already been done to a child; while the reproductive technologies, which multiply parental roles (figures), cause damage. The presence of increasing number of children left without families in our society raises difficult questions. Every child has the right to a family, in which she or he can develop her or his personality. Motherhood and fatherhood are not only mere biological events; they are actually marked with the rich and deep meaning, which should be constantly discovered and made alive; they are expressions of necessity to be open to life, which can not be contained exclusively within the family, but they must go beyond themselves and take responsibility for the fate of all humankind. [11]. To give a **moral assessment** of surrogate motherhood, we must raise the question of the unity of family and dignity of procreation. It is indicated in the Instruction of the Congregation for the Doctrine of the Faith *Donum Vitae* that “surrogate motherhood is ethically unacceptable for the same reasons as artificial heterological insemination because it almost contradicts the unity of marriage and the dignity of human procreation. [...] It causes damage to families, the division between the physical, psychological and moral elements, which constitute those families.” [12]. In addition, it has to be emphasized that surrogate motherhood causes a split in maternal functions, and in result a child can actually

have two biological mothers: this is appalling news, thus what biogenetics made in the area of human procreation is unacceptable. For this reason, the best decision that can be made in this situation is to outlaw the gift (sales) of eggs and to outlaw the lease of the uterus, since the acceptance of at least one of these methods will result in existence of "twin-mothers," which in itself is the distortion of the natural fertility and the triumph of artificial progress over the natural processes.

**Conclusion.** It is necessary to *develop a new culture* that will bring back to every person the sense of limit and will help humanity develop a more accurate understanding of the duality of scientific and technological progress. A new culture must emerge that may reasonably facilitate the ability to resist the challenges that will have a decisive impact on the future of humanity and the world. It is a very important and morally binding problem for all people without exception. The moral duty of everyone is to protect human race from radical attacks and various forms of manipulation and pass it over intact and preserved for future generations to come [12].

#### REFERENCE

1. Di Pietro Maria Luisa – Elio Sgreccia. Procreazione assistita e fecondazione artificiale tra scienza, bioetica e diritto. 1999; 190-191.
2. Moneti Codignola Maria. L'enigma della maternità. Etica e ontologia della riproduzione. Roma: 2008; 161.
3. Vegetti Finzi Silvia. Volere un figlio. La nuova maternità fra natura e scienza. Milano: 1997; 74.
4. Russo Giovanni. Maternità surrogata in età avanzata (Nonne madri). Enciclopedia di Bioetica e Sessuologia. / A cura di Giovanni Russo. Torino: 2004; 1129.
5. Moneti Codignola Maria. L'enigma della maternità. Etica e ontologia della riproduzione. Roma: 2008; 82.
6. Russo Giovanni. Maternità surrogata in età avanzata (Nonne madri). Enciclopedia di Bioetica e Sessuologia / a cura di Giovanni Russo. Torino: 2004; 1129.
7. Russo Giovanni. Maternità surrogata in età avanzata (Nonne madri). Enciclopedia di Bioetica e Sessuologia / a cura di Giovanni Russo. Torino: 2004; 1129.
8. Vegetti Finzi Silvia. Volere un figlio. La nuova maternità fra natura e scienza. Milano: 1997; 80.
9. Piana Giannino. Bioetica. Alla ricerca di nuovi modelli. Garzanti ed.; 2002: p. 133.
10. Piana Giannino. Bioetica. Alla ricerca di nuovi modelli. Garzanti ed.; 2002: 134.
11. Congregazione Per La Dottrina Della Fede. Il rispetto della vita umana nascente e la dignità della procreazione – Donum Vitae, parte II, 3. 1987 / [http://www.vatican.va/roman\\_curia/congregations/cfaith/documents/rc\\_con\\_cfaith\\_doc\\_19870222\\_respect-for%20human-life\\_it.html](http://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_19870222_respect-for%20human-life_it.html)
12. Piana Giannino. Bioetica. Alla ricerca di nuovi modelli. Garzanti ed.; 2002: 119-120.

#### SUMMARY

#### MANIPULATIONS WITH HUMAN LIFE AND SURROGATE MOTHERHOOD: ETHICAL ASPECTS AND MORAL GUIDELINES

**Fr. Ihor Boyko**

*Dean of the Faculty of Philosophy and Theology Ukrainian Catholic University, Ukraine*

Surrogate motherhood necessarily leads to the question of who is really the mother and what is motherhood. In the judgment of the author, it is necessary to develop a new culture that will bring back to every person the sense of limit and will help humanity develop a more accurate understanding of the duality of scientific and technological progress. Communication between a mother and her unborn child is clearly very close from the biological point of view, but at the same time there exists a mental and spiritual connection. The motherly desire creates the link between a mother and her future child, while the relationship with the child is established at the moment of conception. There is a good alternative to the surrogate motherhood, which most appropriately corresponds to a married couple or family, namely, adoption, which is one of the forms of the valuable service of life. The moral duty of everyone is to protect human race from radical attacks and various forms of manipulation and pass it over intact and preserved for future generations to come.

**Key words:** surrogate motherhood, ethical aspects.

#### РЕЗЮМЕ

#### МАНИПУЛЯЦІЯ ЖИЗНЬЮ ЧЕЛОВЕКА И СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО: ЭТИЧЕСКИЕ И МОРАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗДЕТНОСТИ

**Бойко И.**

*Украинский католический университет, факультет философии и теологии, Львов, Украина*

Суррогатное материнство неизбежно приводит к вопросу о том, кто на самом деле мать и что такое материнство. В статье обсуждаются этические и нравственные аспекты материнства. По мнению автора, следует развить культуру понимания необходимости ограничения человеческой деятельности, которая поможет человечеству в осмыслении дуальности научного и технологического прогресса. Фундаментальной основой появления на свет новой человеческой жизни является материнство – рождение матерью ребёнка. Связь между матерью и её будущим ребёнком с биологической точки зрения очень тесная и установ-

ливается с момента зачатия. Кроме того, между матерью и ее будущим ребенком существует ментальная и духовная связь. Альтернативой суррогации предлагается усыновление ребенка. Моральным долгом

каждого человека автор считает защиту человеческой расы от радикальных нападений и различных форм манипуляций жизнью человека во имя спасения будущих поколений.

### რეზიუმე

ადამიანის სიცოცხლით მანიპულირება და სუროგატული დედობა:  
უშიფლობის მორალური და ეთიკური ასპექტები

ი. ბოიკო

უკრაინის კათოლიკური უნივერსიტეტი, ფილოსოფიისა  
და თეოლოგიის ფაკულტეტი, ლვოვი, უკრაინა

სუროგატული დედობა გარდუვლად წარმოშობს კითხვას, თუ ვინ არის ნამდვილი დედა და რას წარმოადგენს დედობა. სტატიაში განხილულია დედობის ეთიკური და ზნეობრივი ასპექტები. დედასა და მომავალ შვილს შორის უკვე ჩასახვის მომენტიდან არსებობს მჭიდრო კავშირი, როგორც ბიოლოგიური და მენტალური, ისე სულიერი. უშიფლო ცოლ-ქმრულ წყვილებს ავტორი სთავაზობს სუროგაციის ალტერნატივას – შვი-

ლის აყვანას. მიანჩნია, რომ საჭიროა ადამიანის შემოქმედებითი მოღვაწეობის შეზღუდვა და მეცნიერული და ტექნოლოგიური პროგრესის დუალისტური არსის გააზრება, ხოლო თითოეული ადამიანის მორალურ ვალდებულებად თვლის ადამიანთა რასის დაცვას რადიკალური შემოტევებისა და ადამიანის სიცოცხლით მანიპულირების სახადასხვა ფორმებისაგან, რათა დავიცვათ და გადავარჩინოთ მომავალი თაობები.

---

## PHILOSOPHICAL AND LEGISLATION ASPECTS OF SURROGACY

Zakariadze A.

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia*

Among current bioethical issues one of the most dilemmatic is an issue of surrogacy. It causes great moral, ethical and legal debate. The article aims to show philosophical and legislation aspects of problem. Philosophical dimension of the problem has to state the transformed meaning of the core notions, which due to the new actual have changed their traditional essential meaning., it deals to reveal the relevance of the notions “motherhood”, “kinship”, “liberty” in connection with the surrogacy procedures as a whole. As to legislation aspect, there are a number of ongoing issues to consider once the surrogate mother gives birth and hands over the child; such as: paternity and maternity rights, guardianship, custody and access, maintenance and financial support, kinship and so on.

The article aims to show philosophical and legislation aspects of problem. Philosophical dimension of the problem has to state the transformed meaning of the core notions, “motherhood”, “kinship”, “liberty” in connection with the surrogacy. As to legislation aspect, there are a number of

ongoing issues to consider once the surrogate mother gives birth and hands over the child; such as: paternity and maternity rights, guardianship, custody and access, maintenance and financial support, kinship and so on.

In the article there are employed anthropological, hermeneutical and phenomenological methods of investigation.

The first baby born by surrogate mother appeared in Georgia in 2004. This date, in our country, pointed out a crucial moment in new reproductive technologies. Attitude towards surrogacy from year to year has been changed. Nowadays in Georgia surrogacy is tried to be widely implanted by mass media, PR technologies, etc. However, with increasing demand for assisted reproductive treatment, (approximately one in six couples’ experiences fertility problems lasting one year or more. Many of these couples try assisted reproductive treatment, such as in-vitro fertilization) and a decline in the

number of children available for adoption, it is possible that more Georgians will start to consider surrogacy as an alternative. Notwithstanding people do not have enough information about the issue and they could not realize all the dangers that may cause this new reproductive technology. As to the legislation dimension of the issue, though there are some regulations in the Civil Code of Georgia, in the Law of Civil Registration and in the Law of Health Care, there still exist plenty of issues which are to be solved immediately. As to Georgian Orthodox Church, it has a clear understanding of the problem, but in the Georgian Orthodox Church Canon Law [11] one could not find all regulations. In bioethical discourse there continues to be much controversy and debate surrounding surrogacy; there exist arguments for and against surrogacy. All pro and contra arguments are grouped within two main ethical views: deontological and teleological.

*The argument for surrogacy.* The argument in favor of surrogacy is based on the personal autonomy of the person or couple commissioning a surrogate mother. The view is that people should be free to make arrangements so long as those arrangements do not bring harm to others. The main problem, defenders of surrogacy think, is in the regulations-the surrogate child and mother can be adequately protected if strict regulations and controls are established and enforced.

*The arguments against surrogacy.* Arguments against surrogacy are mainly based on two issues: the best interests of the child and the rights and feelings of the surrogate mother.

The legal, moral and ethical questions raised in this dimension are numerous and include:

- How could be treated the notion of liberty in this discourse?
- What happens if the surrogate mother or commissioning person or couple changes their mind?
- What happens in the case of miscarriage or multiple births?
- What happens if the child has serious disabilities?
- What are the rights of the child?
- Should or shouldn't payment be involved for surrogacy procedures?

#### *Legislation dimension of problem*

*Notion of Motherhood in the face of challenges of new technologies.* First of all we have to analyze the very notion of "motherhood", which faces the challenges of new technologies. Has commercial surrogacy changed the traditional Western understanding of motherhood and does it do an injustice to the surrogate, the contracting mother, and/or women in general? Fragmentation of the legal concept of 'mother' has created a range of

social and ethical problems that need to be addressed; nevertheless, the basic societal definition of 'motherhood' remains substantially unchanged. Before the advent of new reproductive technologies (NRT), there were essentially two forms of motherhood recognized in Western society, the biological and the social mother. Except for adoption, fostering, or step parenting, the biological mother was assumed to also be the social mother. This is not surprising, as motherhood has never been ambiguous; one might not know who one's father was, but one's mother's identity was rarely in question. However, before women were granted legal personhood (1929 in Canada), a child's legal guardian or parent was the father (based on property rights arguments); historically, illegitimate children were not considered to have a legal parent, either mother or father [3]. The rapid and wide ranging development in the field of new reproductive technologies, with donor insemination (DI) and *in vitro* fertilization (IVF), give a new hope and the chance to have children to infertile couples. A more recent addition to these new methods of reproduction has been the combination of DI and IVF with surrogate mother arrangements [1]. This technique has subtly changed the realm of reproduction, for with the addition of a third party (the surrogate) to the reproductive environment, the nature of motherhood, fatherhood, and the allocation of parental rights and duties has come into question. The use of IVF and DI in conjunction with surrogacy arrangements, raise a number of important social, legal, and ethical issues. Much of the discussion of commercial surrogacy turns around key legal cases, or explores feminist arguments for or against the practice of surrogacy. New reproductive technologies and surrogacy in particular, challenge our understanding of 'motherhood' and force us to question what it means in our society. Has the very definition of 'motherhood' changed, or is it simply that its application in the modern context of surrogacy arrangements has changed? Particularly the legal system has some difficulties, as it is currently faced with the challenge of defining 'motherhood' and the various relations contingent in conception and pregnancy. There can now be multiple actors in the reproductive process that may have or desire recognized social roles, regardless of their biological ones. In order to get a clear understanding of motherhood firstly we have to define conceptions of kinship, keeping in mind that, the relational aspect of motherhood is as important as the biological connection between mother and child. In Georgia, we tend to divide kin into either blood or marriage relations, conceptions of the family generally see biological relatedness as primary and prior to the social construction of relations. So the importance placed on biological connection is further exemplified by traditional understandings of procreation and the resulting cultural definitions of 'mother' and 'father'. The definition of "one child, one genitor" has been a part of Western tradition for more than two thou-

sand years. But even in ancient tradition (Aristotelian and ancient Greek atomistic) there are many historical antecedents to the modern view of conception. The procreative act and the general connection between mother, father, and child was likely well understood, but until relatively recently the uniqueness of biological paternity (as opposed to the obviousness of maternity) has been a cultural construct based on little scientific evidence. Historically, the social and biological aspects of motherhood resided in one person. New technologies have changed the content of concept-maternity is now divisible into genetic, gestational, and social motherhood, so on the role of mother we have a number of women. This process is most apparent in the case of surrogate mothers, where at least three (and possibly as many as five) women can attempt to claim parental rights over a child. These situations create the dilemmous situation for enormous conflict over who should be considered the ‘mother’ and have the concomitant parental rights and responsibilities for the child. There reveals a conflict between two conceptions of ‘motherhood’: the legal (commissioning mother) and the biological (surrogate mother). Here is a clear example of the above mentioned situation: *“If Mrs. A is infertile and Mrs. B agrees to provide ova to be fertilized in vitro with semen from Mr. A, and embryos are transferred to Mrs. C, who agrees to carry the baby to term and hand it over to Mrs. A and her husband after birth, the situation becomes extremely complex and the basic tenets of family law uncertain.”* [1]. Tradition notions of kinship define relations as essentially non-negotiable and the givenness of the relation is symbolized by the blood tie. One could not choose one’s parents or one’s relatives, and this led to one having certain unavoidable kin obligations. However, with an increased emphasis on autonomy and freedom of choice, we may encounter or participate in new and unconventional kin relations. Traditional notions of parenthood that presumed a relationship between family members are being challenged by a more biological view that emphasizes genetic relatedness and questions the quality of social relations [9]. We have to see the child as an independent and autonomously produced individual, the result of biological processes. It depends for its initial existence on its parents, but exists as a separate being from birth onwards; In Georgia there is no law that makes explicit the difference between a fetus and a child. But parents only come into being through the existence of their children. People are not presumed to be parents, either socially or legally, without the known existence of children. Parenthood is always constructed while childhood is a given. The parent constructs the child biologically, while the child constructs the parent socially. The mother (and her identity) is constituted through her relationship to her child. The father is constituted through his relation to the mother and participation in the mother-child relationship; mar-

riage assesses putative parenthood to the father. If surrogacy fragments our understanding of motherhood and creates the potential for social and legal conflict, what then motivates women to become surrogate mothers? It is a very painful issue in Georgia. If in a study of established surrogacy programs in the U.S. most surrogates interviewed stated categorically that they were not doing it for the money; altruism was the primary motivation and remuneration was simply compensation for family work, in Georgia women motivated solely by the lure of financial gain are in majority. Surrogates did not spend the money on themselves alone, but usually on their other children, home improvement, etc. With the changing social dynamic of modern families, individuals who are related neither through biology nor marriage may come to be seen as part of the family. Remuneration is the most problematic aspect of surrogacy because it challenges the cultural ideals of women and mothers as selfless nurturers; If we ask whether the remuneration the surrogates received was insufficient compensation for nine months of pregnancy? The answer would show at least two different glimpses which may be an example of the cultural traditions: in Georgian traditions it is a belief that children are priceless – the child produced is conceived of as a gift, a view that reinforces the idea that having a child for someone is beyond monetary compensation. Some of American scientists (Kimbrell A., Ragon. H) argue that in the U.S., remuneration is devalued by surrogates as a means of maintaining an acceptable balance between reproduction and work. If it is work, it should be compensated, but because it is also reproduction, it must be done out of ‘love’ rather than for ‘money’ [2]. Thus, surrogates attempted to balance public and private views of ‘motherhood’ – many of the women interviewed became surrogates to “transcend the limitations of their domestic roles as wives, mothers, and homemakers while concomitantly attesting to the importance of those roles and to the satisfaction they derived from them. In a study by Snowdon, she notes that some women found it harder giving away children that were genetically linked to themselves: “Giving away a child that is half mine—I brainwashed myself so much that I never thought about it, but at the end of the day you are still giving away something that belongs to you, your flesh and blood.” [10]. It is a joyous occasion where you share everything with your husband and your family. With surrogate pregnancy you almost cut out the family. Snowdon does not see the fragmentation of ‘motherhood’ as causing any difficulties with the women she interviewed. The consensus was that the social mother, the woman who raised the child, was the true mother. The surrogates placed a great deal of emphasis on nurturing as the fundamental aspect of motherhood. With ‘motherhood’ now defined as separable into the roles of nurturer (social) mother and biological mother, women are given a choice about motherhood.



Either role can be accepted or refused, thus in deciding not to be the social nurturing mother, the value of the biological (surrogate's) contribution is minimized "while the adoptive mother's choice to nurture activates or fully brings forth motherhood." [10]. In Australia, the surrogate mother must not have any genetic link to the child she carries for the commissioning parent or parents. Therefore, her egg may not be used in the surrogacy arrangement. The egg and sperm used to form the embryo for transfer to the womb of the surrogate mother must be provided by the commissioning parent or parents (the person or people for whom the surrogate is becoming pregnant) or a donor. Adopted mothers attempt to resolve the lack of biological or genetic relationship with their children through what Ragon calls "mythic conception" – the idea that the desire and intent to have a child is what makes surrogacy possible. Some adoptive mothers also experienced the pregnancy by proxy: they followed the surrogate through medical exams, birthing classes, and through the delivery of the child – the adoptive mother was "emotionally pregnant" while the surrogate was only "physically pregnant." [6]. Motherhood in Georgia is considered as one of the core aspects of a woman's life, without which her life is considered incomplete. To our mind surrogacy breaks down and devolves the role of mother, separating the social and nurturing part of motherhood from the genetic contribution and the birthing process. Techniques of *in vitro* fertilization, etc., where these technologies are presented as almost a panacea that can make infertile couples whole, functioning, normal, as a matter of fact, do not solve the problem of infertility – they are simply methods of providing childless couples with access to the fertility and childbearing abilities of others. Discussions about infertility treatments may be grouped under two deontological and teleological oriented discourses. Some teleological oriented scientists argue that legalizing surrogacy would help liberate women by de-bipolarizing motherhood. Women could become mothers without having to go through pregnancy and birth. On the other hand, it is argued, by deontological especially religious opponents, that surrogacy violates a natural maternal instinct and bonding thereby undermining the structure of the nuclear family. Some philosophers reject the essentialist argument of maternal bonding and maternal instinct as a tool for opposing surrogacy, these arguments have little legal weight in opposition to a father's right to the child. In the market, the surrogate is often not considered to be contributing to the pregnancy, aside from donating an egg and gestating the fetus; the real value comes from the donor sperm. For example, in the *Johnson v. Calvert* case, the California Superior court awarded custody of the child to the commissioning couple, the Calverts, because they were the providers of the gametes which formed the embryo and produced the child. Genetic contribution was the pri-

mary criterion of parenthood; the role of the gestational mother was reduced to that of an incubator [8]. This view ties in well with the traditional Western understanding of procreation described above, that sees the man as providing 'the seed' and women as simply incubating the child and being 'the soil' from which the seed can grow.

*Genetics and paternal rights.* Genetics has often been treated as determinative in the assignment of parental rights, because it is believed that genes are what give children their individual and unique traits, characteristics, and helps to form their identities. Gestational surrogate mothers may thus be considered not to be contributing anything physical to fetal development, aside from care and feeding. It is argued, (see *Johnson v. Calvert*), that the surrogate makes no contribution to the physical features, behavior, etc., of the child and therefore has no justification to argue for parental rights over the child. There exists different view (see e.g. the American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG's position, Warnock Report in the U.K.,)

According this view there is no distinction between the usual forms of surrogate parenting and gestational surrogate parenting. An egg or embryo donation is treated as an absolute separation that does not confer any parental rights to the donor. If a couple donates an embryo to a gestational surrogate, the surrogate becomes the legal recipient of the embryo, and the legal mother and parent of the child when it is born. The surrogate thus has the choice of honoring the contract and transferring parental rights to the commissioning couple, or deciding to break the contract and keep the child for her. The position is based on a positive valuation of the contribution that a mother makes during conception, gestation, and birth. It is argued that nine months of labor and the process of giving birth constitute a major investment of a woman's time and effort towards the child's well-being. Furthermore, recent work in prenatal psychology and physiology have demonstrated that the maternal environment can have a positive or negative impact on the developing fetus, depending on the mother's sense of well-being, whether she is prepared for and wants the child, etc. Some scientists (Lester Sontag, Rae) state that there is some evidence that women undergoing severe emotional stress give birth to children who are more irritable. These types of studies help demonstrate that the gestational contribution of mothers is far more dynamic and relational than simply being "fetus sitters" or carriers of the child [5]. According to Raymond's mind this may further contribute to a "creeping maternal essentialism" in the debate over surrogacy. Feminists advocating for surrogacy are concerned that prohibiting this arrangement will enroll motherhood to biological level and entrench it in an understanding of female nature. Yet she thinks that, where the real essentialism lies is the assumption

that women have a desperate need to have children and remain fertile: “maternal essentialism confines women to the ghetto of motherhood”[7]. To argue that maternal instinct and bonding is paramount is to reduce motherhood to biology; instead, Raymond maintains that motherhood is primarily a relationship that exists within a social, political and historical context, thus it cannot be reduced to an unchanging basic instinct. In becoming pregnant, a woman forms both a personal and social relationship with the fetus she bears. This relationship may be positive or negative, depending on the circumstances of the pregnancy, whether the mother feels forced or coerced, or is unprepared to deal with having a child at a given point in time.

Surrogacy- a target for commercialization. While surrogacy in general raises a host of social and ethical problems, commercial surrogacy in particular can crystallize the difficulties that many people have with surrogacy, and help us get to the core of how surrogacy affects our understanding of motherhood. By the regulations of the Civil Code of Georgia the commissioning couple and the surrogate mother sign the form of contracts. In exchange for between \$10,000 and \$15,000, the surrogate mother (and usually her partner) agree to abstain from intercourse for a number of months, submit to regular and extensive medical exams, and agree to transfer parental rights to the couple once the child is born. What then are the affects of commercial surrogate arrangements? Does commercial surrogacy threaten motherhood? Does it mean that the baby like any other commodity does not belong to the producer but to the purchaser? In most legal jurisdictions, the child is considered to belong to the surrogate (although this is less clear in the case of gestational surrogacy), and she must then transfer her parental rights to the child for the contract to be completed; but the surrogate retains the option of breaking the contract and keeping the child. There is still the sense that a product, the child, is being produced for the specific purpose of being transferred and sold to the commissioning couple. Market focuses not on motherhood or fatherhood, but on the creation of children. In discussions of reproductive technologies there always present issues of money, cost of treatment and services, and so forth. The co modification of reproduction is clearly seen in the development of surrogate motherhood – services are bought and body parts rented as if the woman in which these parts reside did not exist. When this arrangement is treated purely as a contract, it cannot help but be the case that the surrogate is being compensated for both her services and the delivery of a product, namely the baby. The baby is separated from the birth mother in a commercial transaction, which treats the baby as little more than a commodity. What then, is the difference between this form of baby selling and illegal forms of baby selling through adoption on

the black market? Proponents of commercial surrogacy would likely argue that the woman is being paid for her services only, and the remuneration is simply due compensation for time and effort provided during pregnancy. This argument is unconvincing, especially when it is commonly the case that the surrogate only receives full payment for her services after signing over parental rights to the child. There can be little doubt that what are being purchased are not the surrogate’s services to help a couple produce a child; instead the child itself is the product purchased.

One of the primary concerns about commercial surrogacy is the very real potential for exploitation and coercion. When large sums of money are involved, there is a greater likelihood that unscrupulous individuals will seek to exploit others in order to make a profit. For example, in the U.S., there have been at least 55 lawsuits and complaints filed against brokers because of abuse and intimidation. To ensure the effective transfer of the produced child to the commissioning couple, surrogates must sign contracts that, as some have argued, amount to little more than commercial servitude. When sperm, eggs, embryos, and even women’s reproductive processes are seen as marketable, it raises concern for many that a ‘breeder class’ of women will develop, women whose only means of making a living is by renting their bodies and selling their body parts. This is especially true where there exists a power and financial differential between those procuring and those providing services. According to different studies (Kimbrell) the most commissioning couples tend to be well-off, well educated, and with incomes in excess of \$50,000. By contrast, “most surrogate mothers earn just above the poverty line, and less than 4 percent of surrogate mothers are reported to have received graduate school education. Over 40 percent of surrogates are unemployed, receiving financial assistance, or both.” [2]. When this disparity in income, education, and social class is combined with the restrictive nature of commercial surrogacy agreements, it becomes less clear that poor women can have a choice other than to rent their one main skill/resource, i.e., their reproductive capabilities.

The advent of new reproductive technologies has led to a fragmentation of the components that are normally assigned with the role of ‘mother’, and who is assigned to a particular category. Under the traditional view, the ‘mother’ was normally the woman who gave birth to the child and was biologically related. With surrogate ‘motherhood’, the biological connectedness to the child is brought into question. [4]. How much relationship is entailed by gestation, nursing, and mother-child bonding as compared to simply donating an egg? This is the crux of the argument over whether non-genetic gestational surrogates are ‘mothers’. By another view (the ACOG

and the Warnock Committee) the woman who gestates and gives birth to the child is the legal mother – her contribution of time, effort, and the intimate relational nature of the maternal environment are sufficient for her to be considered the mother. They argue that the other primary element of ‘motherhood’, i.e., ‘love’, must be considered of equal weight as ‘blood’ or genetic contribution when assigning parental rights. The relational aspect of motherhood is as important as the biological connection between mother and child. This focus would allow surrogate mothers, be they genetic or gestational, to claim parental rights as mothers of the children they bear. In the case of the gestational mother, this claim may create a conflict with the biological mother who donated her egg, but it is a conflict over who has parental rights and not so much a conflict over who is ‘mother.’ Gestational surrogacy creates the new situation in which a child has not one, but two biological mothers – one genetic and the other gestational. While having multiple biological mothers is new, it has long been accepted that a child could have multiple social mothers, i.e., adopted mothers, step-mothers, or foster mothers. If the motherhood can be divided into social and biological components without the concept of ‘motherhood’ being changed, why then cannot the biological roles be subdivided as well? I therefore agree with Schneider that the definition of ‘mother’ has not changed, despite new understandings of what constitutes ‘blood’ relations. The idea that motherhood includes social and biological aspects, ‘blood’ and ‘love’, is still present. It is simply the case that these aspects of motherhood have fragmented and can be allocated to multiple women. This fragmentation may create social difficulties in determining who the legal ‘mother’ is, but we think our basic definition of ‘motherhood’ remains unchanged.

Among current bioethical problems, issues of surrogacy and the problem of liberty in its context, is one of the most disputable. Commercial surrogacy can challenge our ideal of mothers as being selfless nurturers, free from the pressures of the market place. Remuneration seems to reduce surrogates to the level of reproductive laborers, but surrogates also strive to downplay this role and attempt to balance it with notions of altruism and gift giving. In a society that does not really condone the commercialization of the private family domain, surrogates are caught in an awkward position – they want to be mothers and at the same time be valued for their reproductive work. According to Rothman, motherhood resists co modification. This is particularly evident in the difficulty that many women go through in deciding to have an abortion. They cannot maintain the medical language, but instead often use the language of infanticide, grief, and responsibility. With respect to surrogacy, not all women are able to alienate themselves from their pregnancies. Some women, such as Mary Beth

Whitehead, change their minds when they realize that they cannot go through with the process of giving up their child to another couple. They cannot put price tags on their children, and cannot commodify their motherhood. It is therefore unclear that surrogacy in particular devalues motherhood; even though it changes the way mothers view themselves and are viewed by others [10]. Commercialization may well lead to the exploitation of women in some situations (particularly in developing or underdeveloped countries) and be justifiably prohibited for this reason; and it is very considering point and very dangerous as well. Moreover, it may further contribute to the reduction of women and motherhood to a purely biological understanding, such as seems to be evidenced by the California court’s ruling in *Johnson v. Calvert*. However, as with surrogacy in general, I do not believe that commercialization changes our understanding or definition of ‘mother’. Mothers will still be seen as embodying nurturing and ‘love’ relations, even if this role as social mother is separated from the biological role. As Rothman observes, women can still reject the commercialization of their motherhood. Some women may be forced by oppressive or coercive circumstances to essentialize themselves as being simply reproductive vessels for the development of another’s child, and thus feel alienated from their motherhood. But in the act of gestating and bearing a child, the woman reinstates herself as a mother by participating in one aspect of motherhood – whether or not she is defined as a ‘mother’ by others, she is still a mother [8].

*Is Surrogacy against God - Theological Dimension*  
Europe, America, and the world in general, have come a long way in science. Religion and science have often been opponents in different issues; as to the topic of ethical issues raised by new medical procedures, especially those associated with infertility, or to so call “science babies”, the Orthodox Church has been quite clear. The Catholic Church’s position is as similar. Vatican recently released an important document, “Dignitas Personae” that outlines the church’s position on a variety of bioethical issues. Much of the document restates previously articulated church teachings, but the document is much more specific in outlining the church’s little-known opposition to in vitro fertilization and surrogacy, as well as the church’s concern about embryo adoption. The document, called an “instruction,” also comes out against drugs that prevent the implantation of embryos -- i.e. the morning after pill -- and spells out the church’s opposition to cloning, genetic enhancement, and some forms of gene therapy (so called “germ line gene therapy”), all with an eye toward “the recognition of the dignity and inalienable value of every single and unique human being called into existence. Though Georgian Orthodox Church does not issue any document regarding these problems, but its position is with regard to the treat-

ment of infertility is as follows: new techniques must respect three fundamental goods: the physical integrity of every human being from conception to natural death; the unity of marriage, which means reciprocal respect for the right within marriage to become a father or mother only together with the other spouse; the specifically human values of sexuality which require “that the procreation of a human person be brought about as the fruit of the conjugal act specific to the love between spouses”. Techniques which assist procreation “are not to be rejected on the grounds that they are artificial. As such, they bear witness to the possibilities of the art of medicine. But they must be given a moral evaluation in reference to the dignity of the human person, who is called to realize his vocation from God to the gift of love and the gift of life”. In light of this principle, all techniques of heterogonous artificial fertilization, as well as those techniques of homologous artificial fertilization which substitute for the conjugal act, are to be excluded. On the other hand, techniques which act as an aid to the conjugal act and its fertility are permitted. The main argument Church opposed to reproductive technologies is that the child conceived in human procreation is a human person, equal in dignity with the parents. Therefore he or she deserves to be brought into being through an act of total and committed marital love between husband and wife. Technologies that assist the couple’s marital union in giving rise to a child respect this special dignity of the human person; technologies that replace it with a procedure by a technician in a laboratory do not. The moral problem is aggravated by efforts to introduce gametes (sperm or egg) from people outside the marriage, to make use of another woman’s womb to gestate the child, or to exercise “quality control” over the child as though he or she were a product. IVF as practiced today also involves a very high death rate for the embryos involved, and opens the door to further abuses such as embryo freezing and destructive experimentation.

The right to choose, sense of dignity and responsibility, the skill of feeling and fulfillment necessity transform human into a Person- an existence of liberty, who carries on responsibility before the “you”, society, the future of mankind, the world, could fell the very essence of obligation. No scientific or technological advances should take place depart from human conscience and ethics, and a respect for the dignity of human life new technologies can be a blessing yet its use must include moral and ethical reflection for it to be truly at the service of human life. Legislation basis of surrogacy must be specified. It would be more precise and working out in details, an accurate definition would be given to main terms and notions.

## REFERENCES

1. Barnes J.A. Genetics: Genitor: Nature: Culture? in *The Character of Kinship*. J. Goody & M. Fortes (eds.). Cambridge: Cambridge University Press; 1973: 61-73.
2. Kimbrell A. *The Human Body Shop: The Engineering and Marketing of Life*. New York: Harper San Francisco: 1993.
3. Miller J. Out Family Values, in *Voices: Essays on Canadian Families*. M. Lynn (ed.). Toronto: Nelson Canada 1996; 131-160.
4. Pretorius D. *Surrogate Motherhood: A Worldwide View of the Issues*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1994.
5. Rae S.B. *The Ethics of Commercial Surrogate Motherhood: Brave New Families?* Westport, CT: Praeger; 1994.
6. Ragon H. Chasing the Blood Tie: Surrogate Mothers, Adoptive Mothers and Fathers, in *American Ethnologist* 1996; 23(2): 352-365.
7. Raymond J.G. *Women as Wombs: Reproductive Technologies and the Battle over Women’s Freedom*. New York: Harper San Francisco: 1993.
8. Rothman B.K. Reproductive Technology and the Commodification of Life, in *Embryos, Ethics, and Women’s Rights: Exploring the New Reproductive Technologies*, E. Hoffman Baruch, A.F. D’Adamo, Jr., J. Seager (eds.). London: Harrington Park Press; 1988: 95-100.
9. Schneider D.M. What is Kinship All About? in *Kinship Studies in the Morgan Centennial Year*, P. Reining (ed.). Washington: The Anthropological Society of Washington: 1972; 32-63.
10. Snowdon C. What Makes a Mother? Interviews with Women Involved in Egg Donation and Surrogacy, in *Birth* 1994; 21(2): 71-84.
11. Georgian Orthodox Church Canon Law. [http:// www. Patriarchate.ge](http://www.Patriarchate.ge)

## SUMMARY

### PHILOSOPHICAL AND LEGISLATION ASPECTS OF SURROGACY

**Zakariadze A.**

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia*

Among current bioethical issues one of the most dilemmatic is an issue of surrogacy. It causes great moral, ethical and legal debate. The article aims to show philosophical and legislation aspects of surrogacy. The meaning of “motherhood”, “kinship”, “liberty” in connection with surrogacy is analyzed. The article provides an overview of Georgian Orthodox Church on surrogate motherhood.

**Key words:** surrogate motherhood, moral, ethical and legal aspects.

## РЕЗЮМЕ

### ФИЛОСОФСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ СУРРОГАЦИИ

Закаридзе А.

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

Среди современных биоэтических дискуссионных, дилеммных, сложных и разносторонних проблем, ввиду особой значимости и остроты, вопросу о суррогатном материнстве принадлежит особое место.

В статье обсуждаются философские и правовые аспекты данной проблемы. В пределах философского объема рассуждений установлено трансформированное значение базисных понятий; в частности, раскрыта релевантность понятий «человек», «сво-

бода», «обязанности, права и ответственность», «персона», «материнство», «родство» и др. в отношении суррогации как социально-правового феномена. Подвергнуты анализу аргументы сторонников и противников суррогации. Обоснованно утверждается, что при наличии неполноценной правовой базы особенно важно с помощью правовых аргументов определить существующие недостатки, неточности и, в большинстве случаев, отсутствие объективно существующих реалий.

#### რეზიუმე

სუროგაციის ფილოსოფიური და სამართლებრივი ასპექტები

ა. ზაქარიაძე

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

თანამედროვე ბიოეთიკურ დისკურსში არსებულ დილემურ, რთულ და მრავალმხრივ პრობლემათა შორის სუროგატული დედობის საკითხი განსაკუთრებული სიმწვავის გამო პირველ ადგილს იკავებს. სტატიაში განხილულია პრობლემის ფილოსოფიური და სამართლებრივი ასპექტები. საკითხის ფილოსოფიური განზომილების ფარგლებში დგინდება ბაზისურ ცნებათა ტრანსფორმირებული მნიშვნელობა; კერძოდ, იხსნება „ადამიანის“, „თავისუფლების“, „მოვალეობების“ უფლებებისა და პასუხისმგებლობის“, „პერსონ-

ის“, „ნათესაობის“, „დედობის“, როგორც სოციალური ინსტიტუტის და სხვ. რელევანტურობა სუროგაციის, როგორც სოციალურ-სამართლებრივი მოვლენის მიმართ. გაანალიზებულია სუროგაციის მომხრეთა და მოწინააღმდეგეთა არგუმენტები. დასაბუთებულია, რომ გაუმართავი საკანონმდებლო ბაზის პირობებში განსაკუთრებულად საშურია სამართლებრივ განზომილებაში არსებული ხარვეზების, უზუსტობების და რეალურად არსებულის არარსებულობის სამართლებრივად განმარტება.

## ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСЕ С РАДИОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЙ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ СТОПЫ

Гургенидзе Т.Ш., Мизандари М.Г., Гаделия Г.Т.

Медицинский центр «Неоклиника», Тбилиси, Грузия

Голеностопный сустав анатомически является довольно сложной частью, особенно его латеральная часть. Диагностика его патологии, в основном, осуществляется посредством ультразвукового исследования. При необходимости, исследование сустава проводится с помощью методов лучевого комплекса - рентгенологических, компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ), сцинтиграфии.

Преимуществами ультрасонографического метода являются: исследование в реальном режиме времени, материальная доступность, возможность много-разового динамического исследования [1,2,4,6-8]. Постоянное совершенствование ультразвукового

исследования (УЗИ) увеличивает его возможности и ценность.

В работе описываются возможности УЗИ в комплексе с радиологическим исследованием для диагностики травматических, воспалительных, дегенеративно-дистрофических и опухолевых заболеваний латеральной области стопы с поражением латеральной части стопы четырех основных нозологических групп.

**Материал и методы.** Обследованы 200 пациентов в возрасте от 10 до 70 лет. Анамнез заболевания - от 1-2 дней до 2 лет. С односторонней патологией 80%, с двусторонней - 20% (таблица 1).

Таблица. Распределение пациентов по типам патологий

Типы патологии	Количество пациентов, %
Травматические:	76 (38%)
-поражение передней таранно-малоберцовой связки	28 (14%) - 18 (9%) частичный разрыв 10 (5%) полный разрыв
-поражение Пяточно-малоберцовой связки	16 (8%) - 12 (6%) частичный разрыв 4 (2%) полный разрыв
-поражение перонеальных сухожилий	16 (8%) - 12 (6%) частичный разрыв 4 (2%) полный разрыв
-разрыв поддерживающих связок	10 (5%)
-сдавление перонеальных сухожилий	4(2%)
-передне-латеральный импинджмент	2(1%)
Воспалительные:	40 (20%)
-теносиновит перонеальных сухожилий	18 (9%)
-воспалительная тендинопатия перонеальных сухожилий	12(6%)
-подкожный бурсит латеральной лодыжки	10 (5%)
Дегенеративно-дистрофические:	28 (14%)
-тендиноз перонеальных сухожилий	12 (6%)
-ганглия (гигрома)	16 (8%)
Опухолевые заболевание мягких тканей:	16 (8%)
-фиброма	4(2%)
-фибролипома	6(3%)
-синовиальная саркома	6(3%)
Вертебральная патология	32 (16%)
Венозная патология	8 (4%)

Всем пациентам (200) проведено ультразвуковое исследование с помощью аппарата цифровой ультрасонографической системы третьего поколения с применением

линейного датчика высокой частоты (7,5-12 МГц). При подозрении на костную патологию 28 (14%) пациентам проведено рентгенологическое исследование

(рентгенография в боковой проекции), из них 10 (5%) пациентов с переломом кости, 18 (9%) - с вертебральной патологией. Магнитно-резонансное исследование (в режимах T1 и T2 в сагиттальных и трансверсальных срезах) проведено 22 (11%) больным, из них 6 (3%) пациентам с подозрением на опухолевое заболевание мягких тканей, двум (1%) - при предполагаемом костно-хрящевом поражении и 14 (7%) - при подозрении на грыжу диска. 4 (2%) больным с целью установления диагноза сдавления перонеальных сухожилий проведена компьютерная томография.

Длинные и короткие сухожилия малоберцовых мышц на латеральной поверхности голеностопного сустава являются т.н. перонеальными сухожилиями, которые располагаются в общем синовиальном влагалище. От смещения их защищает верхняя поддерживающая связка малоберцового сухожилия [5] (рис. 1, 2).

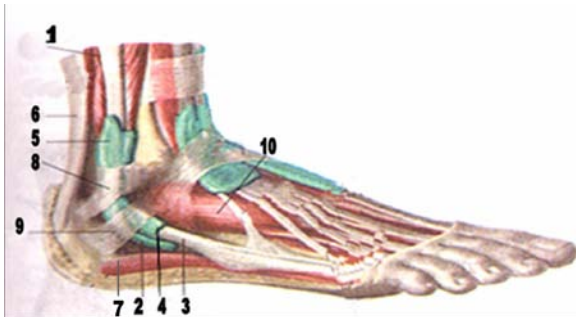


Рис. 1. Анатомия латеральной стороны:

1, 2 - сухожилия длинной малоберцовой мышцы с синовиальным влагалищем; 3-4 - сухожилия короткой малоберцовой мышцы с синовиальным влагалищем; 5 - общее синовиальное влагалище малоберцовых сухожилий; 6 - ахиллово сухожилие; 7 - подошвенная фасция; 8 - верхняя малоберцовая поддерживающая связка; 9 - нижняя малоберцовая поддерживающая связка; 10 - короткая разгибательная мышца пальцев ноги

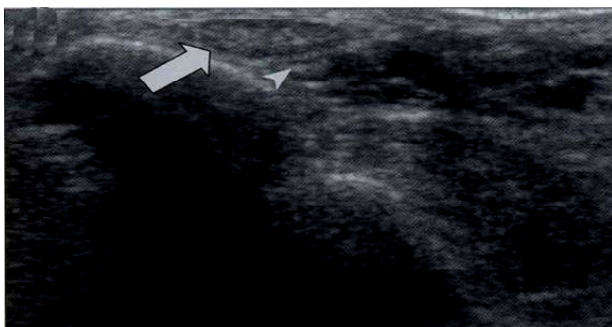


Рис. 2. Поперечная сонограмма латеральной области: сухожилие длинной и короткой малоберцовой мышцы

Комплекс связок сустава с латеральной стороны представлен передними и задними таранно-малоберцовыми и пяточно-малоберцовыми связками [4].

Передняя таранно-малоберцовая связка размером не более 3 мм является сравнительно нежной структурой, которая изображается между таранной костью и латеральной лодыжкой (рис. 3). Таранно-малоберцовая связка хорошо визуализируется между влагалищем перонеальных сухожилий и таранной костью (рис. 4). Задняя таранно-малоберцовая связка достаточно крепкая и ее повреждение встречается крайне редко [2].

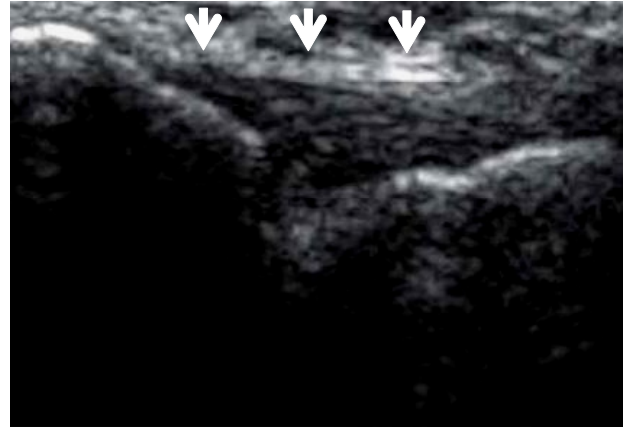


Рис. 3. Передняя таранно-малоберцовая связка

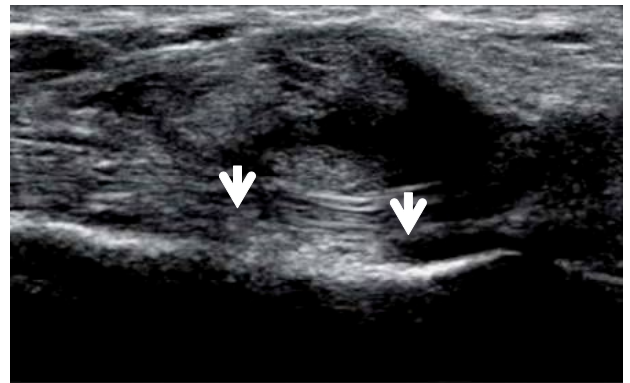
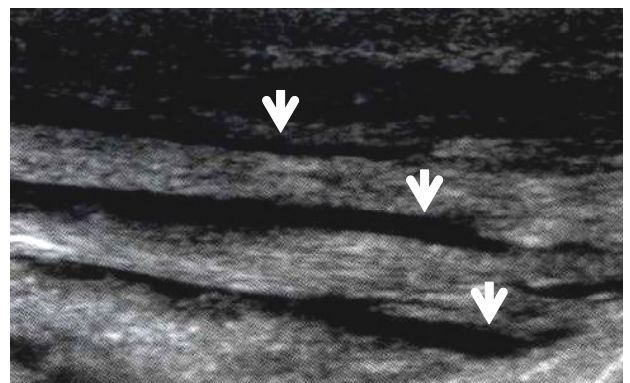
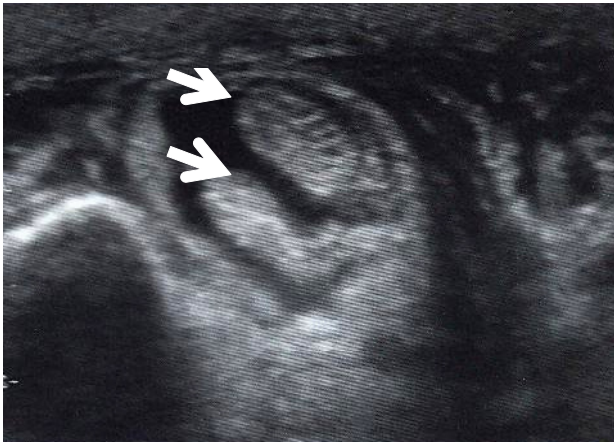


Рис. 4. Пяточно-малоберцовая связка

**Результаты и их обсуждение.** У 18 (9%) из 40 пациентов с воспалительной патологией выявлена жидкость в синовиальном влагалище перонеальных сухожилий - теносиновит, в виде гипэхогенных полос (рис. 5).



а



ბ

Рис. 5. Теносиновит перонеальных сухожилий:  
а) продольная сонограмма; б) поперечная сонограмма

В 12 случаях (6%) эта патология сопровождалась изменениями структуры самих сухожилий, гипертрофизацией - воспалительной тендинопатией, особенно в коротком малоберцовом сухожилии (рис. 6).

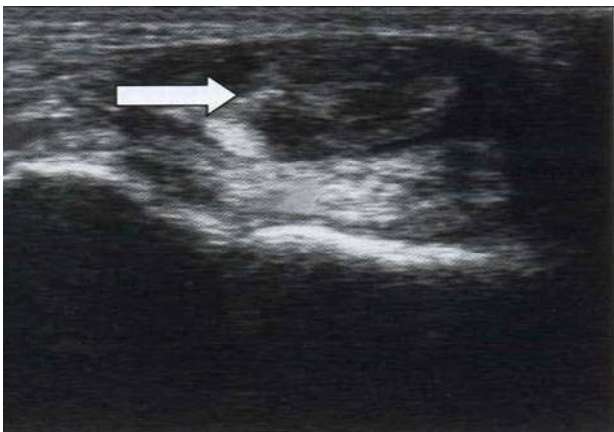


Рис. 6. Поперечная сонограмма: Тендинопатия короткого малоберцового сухожилия

В 10 (5%) случаях в подкожной бурсе латеральной лодыжки обнаружена жидкость, указывающая на наличие бурсита. При травматических повреждениях (76 пациентов), в частности, развитии инверсивных травм в аппарате связок чаще всего поражается передняя таранно-малоберцовая связка (28 больных - 14%), при этом степень поражения различна. При частичном поражении (18 пациентов - 9%) у нижнего края латеральной лодыжки зафиксированы гипозоногенные участки различной величины с гипертрофизацией, что особенно четко выделяется при динамическом обследовании. Чем больше в размере гипозоногенный участок, тем серьезнее поражение связки (рис. 7). При динамическом исследовании выявлено, что показателем полного разрыва связки является потеря ее контура и структуры, нарушением целостности и наличием гематомы в участке дефекта; подобная картина отмечена у 10 (5%) больных: наряду с сильной болью и опухолью имело также место подкожное кровоизлияние.

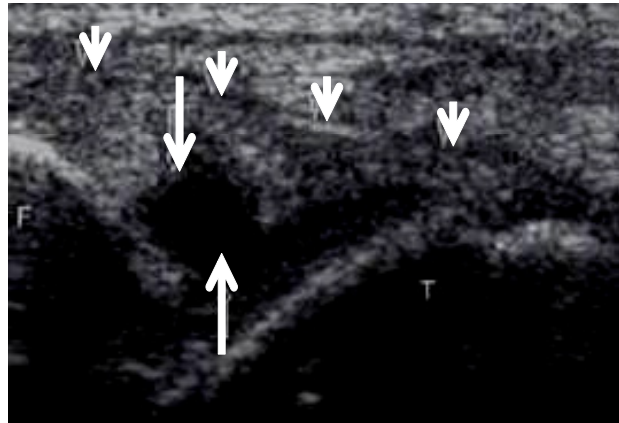


Рис. 7. Поперечная сонограмма: частичное поражение передней таранно-малоберцовой связки. F-малоберцовая кость; T- таранная кость; головки стрелок - поражение связки; длинные стрелки - гематома

У 16 (8%) больных встречались различной степени поражения пяточно-малоберцовой связки; при полном разрыве этой связки обнаруживалась выраженная нестабильность голеностопного сустава (рис. 8).

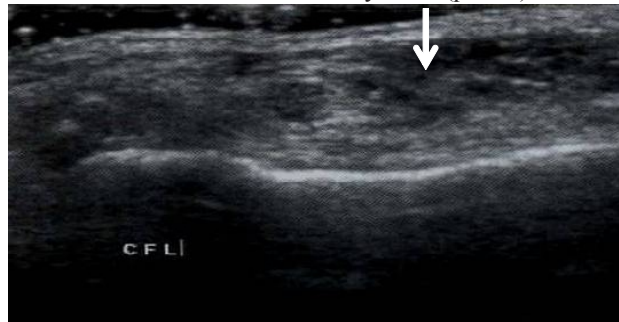


Рис. 8. Косое аксиальное сечение: разрыв таранно-малоберцовой связки. Стрелка - гематома на месте прикрепления к малоберцовой кости

У 2 (1%) пациентов костно-хрящевое поражение вызвало сомнение, ввиду чего было проведено МРТ и был поставлен диагноз передне-латерального импинджмента. При сильных травмах кости пятки и латеральной лодыжки, а также переломах малоберцовой кости 10 больным (5%) был установлен разрыв верхних поддерживающих связок малоберцовых сухожилий, что при супинации и пронации стопы обусловило передний подвывих перонеальных сухожилий (рис. 9).

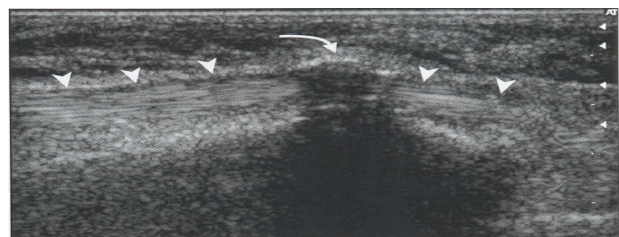


Рис. 9. Продольная сонограмма: головки стрелок - подвывих малоберцовых сухожилий; длинная стрелка - перелом латеральной лодыжки



Сухожильные поражения: полный разрыв перонеальных сухожилий установлен у 4 (2%) больных, у 12 (6%) - выявлены фокальные (локальные) продольные поражения волокон коротких малоберцовых сухожилий с жидкостью в общем синовиальном влагалище. Подобная сонографическая картина тендинопатии известна под названием малоберцового сплит-синдрома [5]. Среди этих больных у 5 с запущенными случаями данной патологии зафиксированы короткие малоберцовые сухожилия, разорванные в длину на две части. При этом, в общем синовиальном влагалище вместо двух сухожилий визуализировались 3, которые требовали тщательного наблюдения (рис. 10).

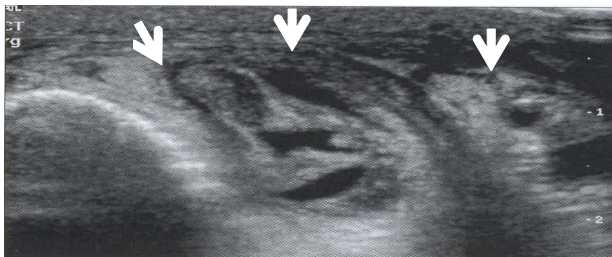


Рис. 10. Поперечная сонограмма: малоберцовый сплит-синдром; 3 сухожилия в общем синовиальном влагалище

При обследовании 4 (2%) больных с тяжелым переломом кости пятки возникли подозрения на сдавление перонеальных сухожилий; диагноз был верифицирован с помощью компьютерной томографии.

Дегенеративная патология развилась в результате хронических воспалительных процессов и травматизации, которые проявлялись в виде неоднородной структуры сухожилия: наличием кальцификатов и жидкостных полостей в толще сухожилия - в виде внутрисухожильных тендинозов (рис. 11). Эта патология выявлена у 12 (6%) больных и сопровождалась артрозными изменениями латеральной лодыжки.

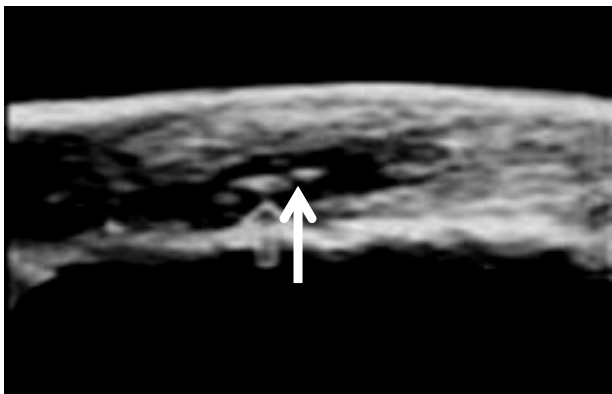
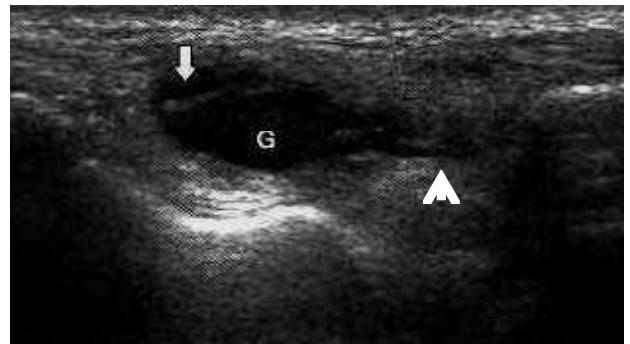


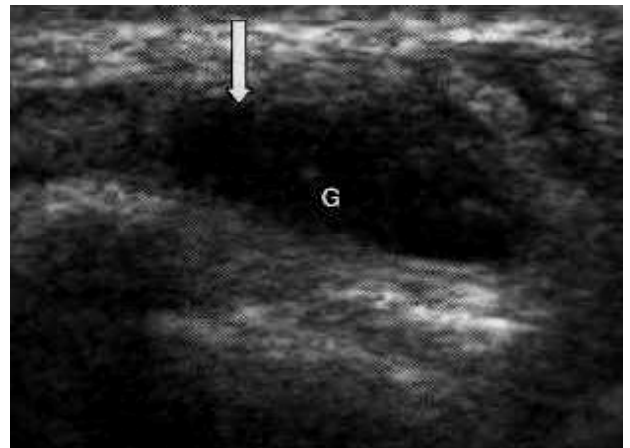
Рис. 11. Продольная сонограмма: внутрисухожильный тендиноз

У 16 (8%) больных отмечены ганглии или гигрома, которые именуются также дегенеративными кистами сухожильно-связочных структур. Сонографически они

имели плотную фиброзную капсулу, толстый желатинообразный состав (аспирация которого невозможна) и «ножку», посредством которой гигрома соединялась с сухожильно-связочными структурами или с суставной капсулой [8]. Именно ультразвуковая визуализация этой связывающей «ножки» является основным для диагностики ганглии (рис. 12). Типичным местом ганглии в латеральной области является предплюсно-фаланговый сустав, встречались ганглии малоберцового нерва.



а



б

Рис. 12. Стрелки - Ганглия: а) поперечное сечение; б) продольное сечение; головка стрелки - ножка, посредством которой образование соединяется с суставной полостью

У 10 (5%) больных обнаружены доброкачественные новообразования: у 4 (2%) - фиброма в виде близлежащего резкоконтурного гипозоногенного образования у сухожилия (рис. 13), а у 6 (3%) - фибролипома в виде более гиперэхогенных структур (из-за фиброзных волокон). Все указанные образования были аваскулярными.

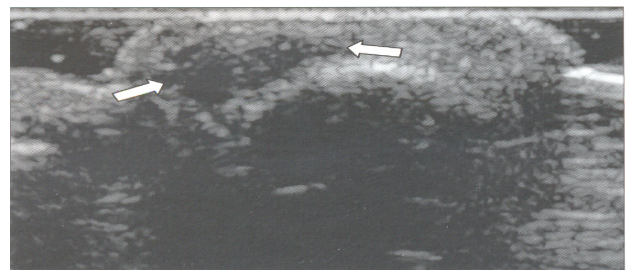


Рис. 13. Фиброма сухожильного влагалища

Синовиальная саркома в виде новообразования с более или менее поверхностной локализацией установлена у 6 (3%) больных, по поводу которой они обращались в клинику на ранней стадии заболевания. Определяющими признаками злокачественности процесса являются кальцификация новообразования (рис. 14) и тип васкуляризации, установленный доплерографией. В наших наблюдениях встречались все типы васкуляризации: гиповаскулярный тип (один больной) - с единичными доплерными сигналами, умеренной васкуляризацией (3 пациента) - с сигналами периферического типа и гипervasкулярный тип (2 пациента) - с хаотически расположенными питательными кровеносными сосудами внутри образования. В комплекс лучевого исследования во всех случаях была включена МРТ.

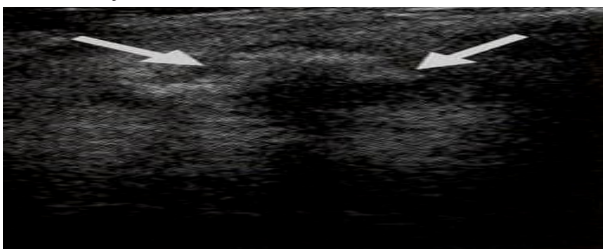


Рис. 14. Кальцифицированная синовиальная саркома

Несмотря на выраженную клиническую картину (острые боли, гиперестезия и легкая припухлость на задне-наружной поверхности голени, а также в области латерального края стопы и мизинца, затрудненное движение при опирании на стопу, особенно на пальцы). При ультразвуковом исследовании нам не удалось выявить патологии в голеностопном суставе, вследствие чего возникло подозрение на вертебральную патологию (3), в частности, на синдром корешковой компрессии в области L5-S1 (рис. 15.), что и было в дальнейшем подтверждено рентгенографией (у 18 больных) и МРТ (у 14).



Рис. 15. Уровень компрессии

У 8 (4%) больных клиническая картина указывала на наличие теносиновита перонеальных сухожилий, однако сонографически патология не подтвердилась, а доплерографическим исследованием было установлено наличие венозной патологии.

В результате анализа полученных клинических данных установлено, что для окончательного диагноза в подавляющем большинстве случаев - 146 (73%) из 200 достаточным оказалось ультразвуковое исследование. В остальных случаях диагноз установлен с помощью комплекса лучевого метода: рентгенологическое исследование или/и магнитно-резонансная томография (пе-

реломы, вертебральная патология), МРТ (опухолевые процессы мягких тканей, костно-хрящевые поражения, грыжа диска) и КТ исследование (сдавление перонеальных сухожилий). Полученные данные позволяют заключить, что ультразвукография представляет собой метод выбора диагностики при патологиях, протекающих с локализованной болью на латеральной поверхности стопы, что обусловлено высокой пространственной различаемостью метода, возможностью динамических исследований в реальном режиме времени в сочетании с доплерографией. На основании результатов проведенного исследования применение других методов лучевого комплекса рекомендуем с учетом данных, полученных ультразвуковым исследованием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Еськин Н.А. Комплексная диагностика заболеваний и повреждений мягких тканей и суставов опорно-двигательного аппарата. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 2005; 87-97.
2. Зубарев А.В. Диагностический ультразвук, костно-мышечная система. М.: Стром; 2005: 137-141.
3. Лиминский Ю.П., Мачерет Е.А., Ващенко Е.А. Неврологические синдромы остеохондроза. Киев: 2003; 100-107.
4. Семизоров А.Н, Романов СВ. Рентгенологическое и ультразвуковое исследование при заболеваниях суставов. М.: Видар; 2006: 29-43.
5. Ханц Фениш. Карманный атлас анатомии человека. Минск: Интерпрессервис; 2004; 73-75,107-110.
6. Bianchi S., Martinoli C., Baert A.L. Ultrasound of the musculoskeletal system. Springer-Verlag Berlin: Heidelberg; 2007: 101-105.
7. John M., O'Neill D. Practical Musculoskeletal Ultrasound. 2008 Springer Science+Business CMI. LLC New York, 10013, USA; 207-218.
8. Martino F., Silvestri E., Grassi W., Garlashi G. Musculoskeletal Sonography, Springer-Verlag Italia: 2007; 80-82,140-141.

## SUMMARY

### ULTRASOUND IN DIAGNOSIS OF FOOT LATERAL ASPECT PATHOLOGIES

**Gurgenidze T., Mizandari M., Gadelia G.**

*Medical centre "Neoclinic", Tbilisi, Georgia*

The aim of the research was to outline the normal sonography and possibilities of ultrasound in complex radiological diagnosis of foot pathologies.

200 patients (age ranges from 10 to 70 years) underwent the radiological study of foot lateral aspect structures. Pathology types: inflammatory pathology – 40 (20%) pa-

tients, traumatic injuries – 76 (38%), degenerative-dystrophic diseases – 28 (14%); soft-tissue masses – 16 (8%). Unilateral pathology was diagnosed in 80%, bilateral – in 20% of cases.

The diagnostic studies include: a) Ultrasound, performed on digital ultrasound system using high frequency (7,5-12.0 MHz) linear probe with Doppler capability (all patients); b) X-Ray filming in lateral projections - 28 (14%) patients; c) MRI - T1 and T2 weighted images in sagittal and transverse planes - 22 (11%) patients and d) CT – in 4 (2%) cases.

Ultrasound was successful in foot lateral aspect pathology final diagnosis in 146 cases (73 %); It was ineffective in osseous pathology definition. Ultrasound failed defining vertebral pathology (diagnosis for verified by X-Ray and MR studies) in 16% of cases; CT was used to diagnose peroneal tendons problems on calcaneal fracture in 2% and MR helped to diagnose antero-lateral impingement in 1% of cases. Radiological complex was needed to reach the final diagnosis in 8% of cases.

Ultrasound should be used as a Gold Standard for diagnosis of foot lateral aspect pathologies due to its high detail resolution, possibility of real time imaging and Doppler study. The decision of other radiological modalities application should be made on the basis of Ultrasound study data.

**Key words:** foot lateral aspect pathologies, ultrasound.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСЕ С РАДИОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЙ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ СТОПЫ

Гургенидзе Т.Ш., Мизандари М.Г., Гаделия Г.Т.

*Медицинский центр «Неоклиника», Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилось уточнение роли нормальной соноанатомии и возможностей ультразвукового исследования в патологии латеральной области стопы в комплексе радиологического исследования.

Наблюдались 200 пациентов в возрасте от 10 до 70 лет, которые прошли радиологическое исследование латеральной области стопы. Выявлены типы патологии: воспалительные – 40 (20%) пациентов, травматические – 76 (38%), дегенеративно-дистрофические заболевания – 28 (14%), опухолевые заболевания мягких тканей – 16 (8%). Односторонняя патология - 80%, двусторонняя - 20%.

Проведены ультразвуковое исследование посредством аппаратов цифровой высокочастотной (7,5-12 МГц) ультразвуковой системы при помощи режима доплерографии (200 пациентов); рентгенологическое исследование в боковой проекции - 28 (14%) пациентов; магнитно-резонансная томография в режимах T1, T2 в сагиттальных, трансверсальных разрезах - 22 (11%); компьютерная томография - 4 (2%) пациента.

Ультразвуковое исследование оказалось успешным у 146 (73%) больных; однако казалось неэффективным при выявлении костной, в том числе позвоночной патологии, что подтвердилось с помощью рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии (16%). При подозрении на сдавление перонеальных сухожилий (перелом кости пятки), диагноз был верифицирован с помощью компьютерной томографии (2%), а при передне-латеральном импинджмент-синдроме - магнитно-резонансной томографии (1%).

Результаты исследования позволяют рекомендовать ультразвуковое исследование в качестве золотого стандарта в диагностике патологий латеральной области стопы, что обусловлено ее высокой пространственной различаемостью, возможностью проведения динамических исследований в реальном режиме времени в сочетании с доплерографией. Показания к применению других методов лучевого комплекса необходимо определять с учетом данных, полученных ультразвуковым исследованием.

## რეზიუმე

ულტრაბგერითი კვლევის შესაძლებლობები ტერფის ლატერალური მიდამოს პათოლოგიათა რადიოლოგიური დიაგნოსტიკის კომპლექსში

თ. გურგენიძე, მ. მიზანდარი, გ. გადელია

*სამედიცინო ცენტრი “ნეოკლინიკა”, თბილისი, საქართველო*

კვლევის მიზანია ტერფის ლატერალური მიდამოს ნორმალური სონოანატომისა და ულტრაბგერითი კვლევის შესაძლებლობების განსაზღვრა.

200 პაციენტს (10-დან 70 წ-მდე ასაკობრივ ჯგუფში) ჩატარდა რადიოლოგიური კვლევა ტერფის ლატერალურ მიდამოში. პათოლოგიის ტიპები: ანთებითი პათოლოგია – 40 (20%) პაციენტი; ტრავმული პათოლოგია – 76 (38%); დეგენერაციულ-დისტროფიული პათოლოგია – 28 (14%); რბილ-ქსოვილოვანი სიმსივნეები – 16 (8%) პაციენტი. ცალმხრივი პათოლოგია – 80%, ორმხრივი – 20%.

დიაგნოსტიკური გამოკვლევა მოიცავდა: ულტრაბგერით კვლევას 1) მესამე თაობის ციფრული ულტრასონოგრაფიული სისტემის აპარატების, მაღალი სიხშირის (7,5–12 მგჰც) ხაზოვანი გადაწოდების გამოყენებით, დოპლეროგრაფიით (ყველა პაციენტი); 2) რენტგენოლოგიურ კვლევას გვერდით პროექციაში - 28 (14%) პაციენტი; 3) მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (მრტ) T1 და T2 რეჟიმებში საგიტალურ, ტრანსვერსალურ ჭრილებში - 22 (11%), 4) კომპიუტერული ტომოგრაფია - 4 (2%).

ტერფის ლატერალური მიდამოს კვლევისას საბოლოო დიაგნოზის დასადგენად 146 (73%) შემთხვევაში ეფექტური აღმოჩნდა ულტრაბგერითი კვლევა; მეთოდი არასრულფასოვანი იყო ძელოვანი პათოლოგიების შემთხვევაში, განსაკუთრებით ხერხემლის პათოლოგიისას. ასეთ პაციენტებში დიაგნოზი ზუსტდებოდა რენტგენოლოგიური კვლევით

და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით შემთხვევათა 16%-ში. კტ კვლევა გამოყენებული იქნა ქუსლის ძვლის მოტეხილობის დროს პერონეული მყესების მოჭყლეტისას (2%). მრტ საჭირო გახდა, ასევე, წინა-ლატერალური იმპინჯმენტის დიაგნოსტიკისას (1%). საბოლოო დიაგნოზის დასაზუსტებლად რადიოლოგიური კომპლექსური კვლევა აუცილებელი გახდა გამოკვლეულ პაციენტების 8%-ში.

ავტორთა დასკვნით, ულტრაბგერითი კვლევა გამოყენებული უნდა იქნას როგორც ოქროს სტანდარტი ტერფის ლატერალური მიდამოს პათოლოგიის დიაგნოსტიკაში მისი მაღალი სიფრცითი გარჩევადობის, დროის რეალურ რეჟიმში დინამიკური კვლევისა და, ამავდროულად, დოპლეროგრაფიის შესაძლებლობის გამო. სხივური კომპლექსის სხვა მეთოდთა გამოყენების ჩვენება უნდა ჩამოყალიბდეს ულტრაბგერითი კვლევით მიღებულ მონაცემთა გათვალისწინებით.

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ЭПИТЕЛИИ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1,2</sup>Беручашвили М.В., <sup>2</sup>Цагарели З.Г., <sup>2</sup>Тогнашвили Л.Е., <sup>2</sup>Квачадзе Т.И., <sup>1</sup>Датунашвили Е.Д.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Грузия

На протяжении последних лет наше внимание сфокусировано на изучении ряда иммуноселективных клеточных маркеров, способных определить и оценить риск развития повреждения эпителия и дисплазии шейки матки (ШМ) при фоновых процессах с дисфункцией щитовидной железы (ЩЖ). Клинико-морфологические корреляции нарушения репродуктивной функции у женщин с патологией щитовидной железы на протяжении последних десятилетий являются сложной и во многом дискуссионной проблемой [2,3,7,9,12]. Клинические наблюдения показали широкий спектр нарушений овариально-менструального цикла, ассоциированных с гипотиреозом. Зафиксирована также высокая частота повторяющихся спонтанных выкидышей [10,11,12].

Остается неясным, на какой сегмент гипоталамо-гипофизарно-овариально-маточной оси оказывает патогенное влияние дисфункция щитовидной железы. Многие исследователи, у мужчин отмечали прямой эффект гипотиреоза на содержание гонадотропинов и стероидных гормонов в сыворотке крови, у них же выявлена прямая корреляция между индексом апоптоза

и ангиогенеза в простате при иммуногистохимической идентификации опухоли [13].

На этом фоне вопросы, связанные со структурной оценкой эпителия матки, в этих условиях разработаны слабо.

Цель данного исследования – оценка изменений эпителия слизистой шейки матки как мишени эффекта дисфункции щитовидной железы по данным маркеров молекулярных факторов: рецептора эпидермального фактора роста, экспрессии сосудистого фактора роста и рецепторов тиреостимулирующего гормона в сочетании с оценкой экспрессии таковых в щитовидной железе при гипотиреозе.

Гипотеза исследования представляется следующей: избыточная продукция тиреостимулирующего гормона (TSH) при гипотиреозе, с одной стороны, и усиление экспрессии интерлейкина-6 (IL-6) на эстрогенчувствительных клетках проявляется:

1) в пролиферативной активности и гиперплазии паренхимы ЩЖ, одним из показателей чего является неопластический ангиогенез [15].

2) гипотиреозидизм оказывает ингибирующий эффект на рост и обновление нормального эпителия шейки матки, что проявляется в гипер- и диспластических сдвигах эпителия шейки матки.

**Материал и методы.** Релятивную базу данных составили 1853 операции на ЩЖ у больных из различных регионов Грузии с клинически верифицированным гипотиреозидизмом в 1233 (66,0%) случаях.

Среди пациентов 87% женщин были в возрасте 29-53 лет; длительность анамнеза - от нескольких месяцев до 15 лет. Из 1233 случаев гипотиреоза патология эпителия ШМ выявлена в 561 (45,5%) случае, средний возраст женщин составил  $36,2 \pm 3,8$  лет. Почти в 47,2% случаев отмечалась наследственная предрасположенность.

Из 561 случая патологии ШМ основную группу исследования составили пациентки, получавшие медикаментозное лечение L-тироксином - непрерывно в течение последних 3 лет (группа А) и пациентки, не получавшие заместительную терапию в течение 3-х лет (группа В). Группа А - 180 пациентов (51,7%), группа В - 168 (48,3%). 150 наблюдений с эутиреоидным зобом составили контрольную группу. Больные репродуктивного возраста из основной группы ( $n=300$ ) страдали различными нарушениями менструального цикла. В 97 (28,2%) случаях из 348 в обеих группах в зафиксирована различная патология молочной железы: фиброзно-кистозная болезнь - 48 (49,6%), аденоматоз - 18 (18,5%), диффузная фиброзно-жировая инволюция - 31 (31,9%). Выполнялись клинические и лабораторно-инструментальные обследования, включающие ультразвуковое исследование ЩЖ, матки и придатков, кольпоскопию с забором мазков эндо- и эктоцервикса для целей эксфолиативной цитологии, раздельное диагностическое выскабливание и морфологическое исследование.

В основных и сравниваемых группах исследовались концентрации TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  и их соотношение в плазме крови радиоиммунным методом. На операционном материале удаленных образцов ЩЖ и соскобах из шейки матки тех же больных проводились морфологические исследования (окраска серийных парафиновых срезов толщиной 5мкм, гематоксилином и эозином). Мазки из эндо- и эктоцервикса окрашивались методом Papanicolaou с оценкой результатов по системе Bethesda [14].

Иммуногистохимические (ИГХ) реакции проводились на серийных парафиновых срезах толщиной 4 мкм, расположенных на стеклах, покрытых полимизинном. Демаскировка антигенов для ИГХ-реакции проводилась в микроволновой печи при мощности 600 Вт с использованием цитратного буфера (рН 6,0). В качестве первичных антител использовались моноклональные и

поликлональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) - 25, экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) - 165, TSH-clone 4c1/E1/g8 («Biogenex», США), в качестве вторичных антител - смесь противокроличьего антигена со стрептавидин - биотиновым комплексом HRP/DAB («Biogenex», США). Ставились положительные и отрицательные контрольные реакции. Результаты ИГХ реакции оценивались полуколичественным методом по количеству позитивно окрашенных клеток в баллах [1,2]. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Office Excel 2007. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного исследования были определены следующие изменения: у пациентов из основной группы с гипотиреозом (группа А), получавших L-тироксин, в плазме отмечался нормальный, либо незначительно повышенный уровень TSH, низкий уровень  $T_3$  и высокий уровень  $T_4$ ; фолликулы щитовидной железы у пациентов в группе А содержали меньшее количество коллоида, чем в группе В, и по данному признаку, а также высоте тиреоцитов не отличались от эутиреоидной группы; в группе В преобладал коллоидный зоб с пролиферацией эпителиального компонента на фоне высокого уровня TSH,  $T_3$  и низкого содержания  $T_4$ ; в группе А ( $n=182$ ) с умеренной экспрессией TSH в коллоиде, высокой экспрессии EGFR в эпителиальных клетках и в базальных мембранах фолликулов, и умеренной до низкой экспрессии VEGF в эпителиальных, эндотелиальных и стромальных клетках ЩЖ, в слизистой ШМ выявились следующие изменения: простая гиперплазия (ПГ) ШМ - у 58 (31,9%), активный аденомиоз (АМ) с преобладанием цитогенной стромы и различными изменениями железистого эпителия - 35 (19,3%), и очагов неактивного АМ со слабо выраженной стромой и преобладанием дистрофических изменений в эпителии и строме - у 10 (5,5%) больных. В остальных случаях - присутствовал воспалительный фон - хронический гиперпластический эндоцервицит. У пациентов данной группы (А) выявилось большое количество активных очагов АМ в сочетании с неактивными по сравнению с контрольной группой (эутиреоз) - 24,8% и 18,3%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Напротив, только неактивные очаги АМ встречались у 18,3% больных с эутиреоидной формой зоба. В активных очагах обнаруживались варианты эпителия в стадии пролиферации, гиперплазия эпителия без атипии; в неактивных очагах - атрофия эпителия с преобладанием фиброза. У пациентов группы В, не получавших заместительную терапию гормоном щитовидной железы ( $n=168$ ), выявлена следующая тенденция: наличие только активных очагов АМ без атипии с преобладанием цитогенной стромы - 63

(37,5%) больных, простой железистой гиперплазии с рыхлой стромой и мелкими фибробластоподобными клетками – 32 (19,04%) и очаги неактивного АМ с тенденцией склеротических и дистрофических изменений - 14 (8,33%) больных.

Следовательно, частота очагов активной пролиферации железистого эпителия в ШМ составила 37,5% в группе В с гипотиреозом без заместительного лечения, и 19,3% в группе А, получавшей L-тироксин ( $p < 0,05$ ). У больных контрольной группы (эутиреоз) – соответственно в 7,3% случаев.

При анализе результатов, полученных с мазков экто- и эндоцервикса, окрашенных Пап-методом, выявились следующие изменения: из 182 больных группы А: LSIL (CIN-1) – 17 (9,3%), HSIL (CIN-1,2) – 9 (4,9%). В мазках были представлены также, так называемая «прогрессирующая псевдоэрозия», не соответствующий возрасту сдвиг зоны трансформации - 58 (31,9%) случаев и эндометриоз – 21 (11,5%) случаев. В группе В (n=168) - LSIL (CIN-1) – 29 (17,3%), HSIL (CIN-1,2) – 10 (6,0%), так называемая «прогрессирующая псевдоэрозия» и изменения в зоне трансформации – у 87 (51,8%) женщин. Процент мазков, положительных по отношению к бактериальному вагинозу в обеих группах оказался довольно высоким – 80,2%.

В Пап-мазках контрольной группы (n=150) у женщин с сохраненной менструальной функцией число случаев LSIL – 4 (0,3%), HSIL – 1,3 (0,01%), частота случаев псевдоэрозии и несоответствующего возрасту сдвига зоны трансформации – также была существенно ниже – 32 (21,3%).

Изучение ИГХ – особенностей слизистой ШМ выявило следующее: экспрессия TSH обнаруживалась в ядрах и цитоплазме эпителия, наиболее высокая экспрессия TSH наблюдалась в очагах АМ, соответствующих гиперплазии без атипии. В группе А она была достоверно ниже экспрессии, чем в группе В - 29,3±1,8 балла и 25,3±2,8 балла, соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

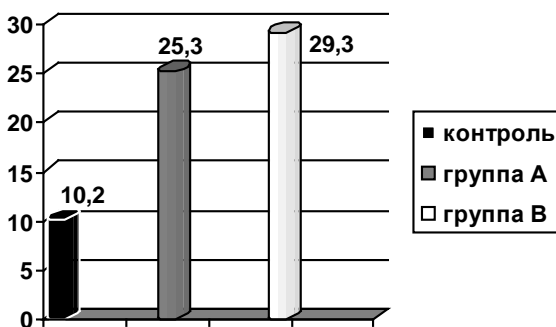


Рис. 1. TSH – в слизистой шейки матки при гипотиреозе. TSH - expression in cervical mucosa under hypothyreosis

EGFR определялась по коричневому окрашиванию цитоплазматической мембраны и цитоплазмы эпителиальных и, отчасти, стромальных клеток. Содержание EGFR нарастало в очагах АМ, соответствующих гиперплазии без атипии и пролиферации эпителия, при этом, усиливалась от пролиферации до гиперплазии без атипии. Обращал на себя внимание очаговый характер экспрессии во всех сравниваемых группах. В группе В - 3,8±0,7 балла, группе А - 1,3±0,4 балла ( $p < 0,05$ ) (рис. 2а). Следует отметить, что EGFR имеет достаточно сильное ангиогенное воздействие, что может результативаться в стимуляции неоангиогенеза [4] при гиперпластических процессах в эндометрии. В тоже время считается, что высокая экспрессия EGFR может быть показателем потери чувствительности к эстрогенам и прогестерону [4,6,9]. Между сравниваемыми группами (гипотиреоз с заместительной терапией и без нее, и эутиреоз) выявились достоверные различия в экспрессии VEGF – одного из самых мощных стимуляторов ангиогенеза.

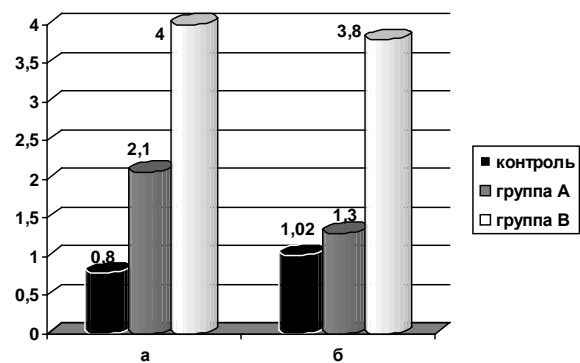


Рис. 2. а - EGFR, б - VEGF – в слизистой шейки матки при гипотиреозе. EGFR - VEGF - expression in cervical mucosa under hypothyreosis

При экспрессии VEGF выявилась та же тенденция, что и при реакциях на EGFR. В очагах АМ, соответствующих гиперплазии без атипии и пролиферации в группе А (гипотиреоз + L-тироксин) экспрессия VEGF составила 2,1±0,1 балла. В группе В (гипотиреоз) – 4,0±0,5 балла. В контрольной группе (эутиреоз) уровень VEGF был ниже, окрашивание имело более равномерный характер распределения (рис. 1б).

В пользу усиления неоангиогенеза при гипотиреозе говорит тот факт, что морфологические признаки гиперплазии ЦЖ сопровождаются появлением экспрессии VEGF в цитоплазме эндотелиальных, стромальных и эпителиальных клеток [8]. При анализе рецепторного статуса нормального и гиперплазированного эпителия шейки матки мы наблюдали тенденцию нарастания экспрессии VEGF в эндотелии сосудов слизистой при эндометриозе и псевдоэрозии во всех сравниваемых группах.

При эутиреодных состояниях при простой гиперплазии экспрессия указанного маркера отсутствует.

В результате проведенного исследования было установлено, что в условиях дисфункции ЩЖ с преобладанием пролиферации тироцитов и элементов стромы, содержащей сосуды, в слизистой шейки матки имеют место синхронные пролиферативные процессы, которые блокируются основной заместительной терапией L-тироксина. При отсутствии таковой, цитоплазматическое окрашивание в очагах АМ, соответствующих гиперплазии без атипии, можно рассматривать как проявление одной из атипий клеточной регуляции роста и нарушения межмолекулярных контактов с возможным возникновением интраэпителиальной дис- и неоплазии.

Таким образом, изменения эпителия шейки матки при гипотиреодном состоянии представлены спектром изменений по типу пролиферации, гиперплазии без атипии и атрофии. В очагах гиперплазии отмечается молекулярная атипия экспрессии биомаркеров за счет повышения EGFR и VEGF на фоне повышения чувствительности к системному воздействию тиреостимулирующего гормона.

**Благодарность.** Работа выполнена при поддержке Национального фонда науки им. Ш. Руставели (№ проекта 09-609-6-315).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов А. Н. Медицинская статистика, учебное пособие. М.: 2007.
2. Коган У.А., Низяева Н.В., Демура Т.А., Унанян А.А. и др. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия. Архив патологии 2010; 4: 7-12.
3. Коган У.А., Унанян А.А., Демура Т.А. и др. Клинико-морфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза. Архив патологии 2008; 5: 8-12.
4. Новак А.А., Камилова Т.А., Цыгган В.Н. Введение в молекулярную основу канцерогенеза. Под ред. Ю.Л.Шевченко. М.: 2004.
5. Спринджук М.В., Демидчик Ю.Е., Ковалев В.А. и др. Ангиогенез злокачественных опухолей щитовидной железы и яичников. АКС Медика, 2010; 1 (21): 9-23.
6. Хардзеишвили С.О. Особенности экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона при гиперплазиях эндометрия и высокодифференцированной аденокарциноме – Автореф. дис. канд. мед. наук, Тб.: 2004; 46.
7. Цагарели З.Г., Гогияшвили Л.Е., Никопадзе Е.Г., Дгебуадзе М.А., Беручашвили М.В. Морфологические и иммуногистохимические особенности слизистой шейки матки при дисфункции щитовидной железы. Алергология и иммунология 2010; 9: 113-115.

8. Beruchashvili M., Gogiashvili L., Datunashvili E., Topuria Z., Tsagareli Z. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with Bacterial vaginosis. Georgian Medical News 2010; 4 (181); 59-63.
9. Choksi N.Y., Jahnke G.D., Yilaire C.St., and Shelby M. – Role of thyroid Hormones in Human and Laboratory Animal Reproductive Health. Birth Defects Reserarch (Part B), 2003; 68: 479-491.
10. Gudovan E., Diakonescu C., Oros S. Autoimmune thyroiditis associated with polycystic ovary syndrome – Acta Endocrinol. (Bucurest) 2008; 4(2): 173-180.
11. Hoffmann S., Hofbauer L.C., Scharrenbach V. et al. Thyreotropin (TSH) – induced production of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cells in vitro: evaluation of TSH signal transduction and of angiogenesis – stimulating growth factors. J. Clin. Endocr. Metab. 2004; 89: 6139-6145.
12. Inuwa I., Williams M.A. Morphometric Studion the uterine horn and thyroid gland in hypothyroid and thyroxin treated hypothyroid rats. J. Anat, 1996; 188: 383-393.
13. Offersen B.V., Borre M., Overgaard J. Immunohistochemical determination of tumor angiogenesis measured by the maximal microvessel density in human prostate cancer, APMIS 1998; 106: 463-469.
14. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287(16): 2114-2119.
15. Wulff C., Wilson H., Lague P., Duncan W.C., Armstrong D. G. –Angiogenesis in the human corpus luteum: localization and changes in angioproteins, tie – 2, and vascular endothelial growth factor messenger RNA. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 4302-4309.

## SUMMARY

### FEATURES OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS EXPRESSION IN CERVICAL EPITHELIUM UNDER THYROID DYSFUNCTION

<sup>1,2</sup>Beruchashvili M., <sup>2</sup>Tsagareli Z., <sup>2</sup>Gogiashvili L., <sup>2</sup>Kvachadze T., <sup>1</sup>Datunashvili E.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>A. Natishvili Institute of Morphology of Iv. Javakishvili Tbilisi State University, Georgia

The purpose of the investigation was to study the morphological variants and molecular markers features of the epithelial component of cervical mucosa under thyroid dysfunction. The study groups were: group A: 180 patients operated by colloidal goiter with verified hypothyreosis treated by L-thyroxin; group B: 168 patients with similar diagnosis without replacement therapy during last 3 years; control group: 150 patients with euthyreosis. Mono- and polyclonal antibodies to TSH, EGFR and VEGF were used as primary antibodies. The pathological foci in cervical

mucosa displayed the following types of epithelial changes: the epithelium in proliferation stage; epithelial hyperplasia without atypia; atrophic epithelium.

The data were shown an increased expression of TSH, EGFR and VEGF which increased from proliferation to hyperplasia without atypia, also adenomyosis foci was more frequent in group without replacement therapy by L-thyroxin (group B), than in group A with hypothyreosis treated by hormone and in control group – euthyreosis. The foci of AM were characterized by the molecular atypia of TSH and growth factors EGFR and VEGF which indicate on the biological progression of cervical mucosa changes under hypothyreosis.

**Key words:** thyroid dysfunction, cervical mucosa, cervical epithelium, morphology.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИММУНО-ГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ЭПИТЕЛИИ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1,2</sup>Берушашвили М.В., <sup>2</sup>Цагарели З.Г., <sup>2</sup>Гогнашвили Л.Е., <sup>2</sup>Квачадзе Т.И., <sup>1</sup>Датунашвили Е.Д.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Грузия

Цель исследования заключалась в изучении морфологических особенностей изменений экспрессии молекулярных маркеров эпителиального компонента слизистой шейки матки при дисфункции щитовидной железы.

180 пациентов (группа А), оперированных по поводу коллоидного зоба с клинически верифицированным гипотиреозом, получали L-тироксин до операции в течение 3-х лет, 168 пациентов (группа В) – с тем же диагнозом, не получали L-тироксин, 150 – пациентов с эутиреоидным зобом составили контрольную группу. В качестве первичных антител использовались моно- и поликлональные антитела к тиреостимулирующему гормону (TSH), рецептору эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В эпителии шейки матки (ШМ) были выявлены очаги аденомиоза (АМ) со следующими изменениями: пролиферация; гиперплазия эпителия без атипии; атрофический эпителий. Усиление экспрессии TSH, EGFR, VEGF от пролиферации до гиперплазии эпителия без атипии отмечалось в группе, не получавшей L-тироксин, наряду с большей частотой очагов АМ по сравнению с группой А, получавшей заместительную терапию, и контрольной группой – эутиреоз.

В очагах гиперплазии отмечалась молекулярная атипия экспрессии факторов роста EGFR и VEGF на фоне высокой экспрессии TSH, что является важным показателем для оценки биологической прогрессии изменений в слизистой ШМ при гипотиреозе.

## რეზიუმე

იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის თვისებებზე საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმში ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის დროს

<sup>1,2</sup>მ. ბერუშაშვილი, <sup>2</sup>ზ. ცაგარელი, <sup>2</sup>ლ. გოგიაშვილი, <sup>2</sup>თ. კვაჭაძე, <sup>1</sup>ე. დათუნაშვილი

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

ნაშრომის მიზანია საშვილოსნოს ყელის ლორწოვანის ეპითელური კომპონენტის ცვლილებათა მორფოლოგიური ვარიანტების და იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის თავისებურებათა კვლევა ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის დროს.

180 პაციენტი (A ჯგუფი) ოპერირებული კოლოიდური ჩიყვის გამო კლინიკურად ვერიფიცირებული ჰიპოთირეოზით, ბოლო 3 წლის მანძილზე მკურნალობდა L-თიროქსინით; 168 პაციენტი (B ჯგუფი) – იგივე დიაგნოზით ჩანაცვლებითი მკურნალობის გარეშე იმავე პერიოდში; 150 პაციენტი ეუთირეოიდული ჩიყვით – (საკონტროლო ჯგუფი). პირველადი ანტისხეულების სახით გამოყენებული იყო მონო- და პოლიკლონური ანტისხეულები თირეოტროპული ჰორმონის (TSH), ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეფტორისა (EGFR) და სისხლძარღვთა ზრდის ფაქტორის ექსპრესიის (VEGF) მიმართ.

საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმის დაზიანების კერაში აღინიშნა შემდეგი ტიპის ცვლილებები: პროლიფერაცია, ეპითელიუმის ჰიპერპლაზია ატიპიის გარეშე, ეპითელიუმის ატროფია. დასახელებულ კერებში გამოვლინდა TSH, EGFR და VEGF ექსპრესია, რომელიც პროგრესირებდა პროლიფერაციიდან ჰიპერპლაზიამდე B ჯგუფის პაციენტებში L-თიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპიის გარეშე, მათვე აღინიშნათ აღენო-მიოზური კერების რაოდენობის უფრო მნიშვნელოვანი ზრდა, ვიდრე A ჯგუფის პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ L-თიროქსინს და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს ეუთირეოზით.

ამდენად, საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმში TSH ექსპრესიის ფონზე ზრდის ფაქტორების: EGFR და



VEGF ექსპრესიის მოლეკულური ატიპია მნიშვნელოვანი პროგნოზული ნიშანია ცვლილებათა

ბიოლოგიური პროგრესიის შეფასების თვალსაზრისით ჰიპოთირეოზის დროს.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Абуладзе Г.В., Небиеридзе М.И., Нарсия Э.В., Ермаишвили И.Г., Пипия Н.Г.

*Научно-исследовательский институт кардиологии; Научный центр по изучению жизни, Тбилиси, Грузия*

Артериальная гипертония является одним из значимых факторов старения населения, частой причиной заболеваемости и смертности во всем мире.

Известно, что антигипертензивная терапия предотвращает развитие сердечно-сосудистых заболеваний и снижает показатели смертности. Все основные классы антигипертензивных препаратов – диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II эффективно снижают артериальную гипертензию. Выбор антигипертензивных средств зависит от переносимости различных агентов, индивидуальных свойств организма пациентов, сопутствующих болезней, возраста, а также стремления достичь целевого уровня артериального давления.

Среди антигипертензивных препаратов ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями проявили высокую эффективность при лечении гипертонической болезни (ГБ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

ИАПФ по своему химическому составу неоднородны, что обусловлено различными индивидуальными фармакокинетическими особенностями (всасываемость в ткани, спектр клинических эффектов, продолжительность их действия, пути экскреции и др.).

Вышеизложенное ставит перед необходимостью проведения оценки клинической эффективности применяемого ИАПФ в каждом конкретном случае.

Исходя из этого, целью исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности нового тканевого липофильного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла (зокардис, «Берлин-Хеми Менарини Групп», Германия).

Препарат отличается высокой кардиоселективностью и прямым антиоксидантным действием [1,2,11]. Высокая липофильность зофеноприла обуславливает накопление препарата в миокарде, выраженное ингибирование АПФ и регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Зофеноприл с сульфгидрильной группой повышает эндотелиальную функцию и уменьшает повреждения миокарда по сравнению с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильные группы [9].

Именно сульфогидрильная (СГ) группа связывает свободные радикалы, которые ответственны за процесс старения клетки и являются одним из основных повреждающих факторов, обуславливающих развитие дисфункции эндотелия, ухудшение эндотельзависимой вазодилатации при артериальной гипертензии [15].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что зофеноприл проявляет антиоксидантные свойства в тканевых концентрациях. В эндотелиальных клетках препарат повышает продукцию азота, препятствует развитию атеросклероза. ИАПФ с сульфгидрильными группами способствуют улучшению сосудистой функции в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильные группы [3,13].

В 2001 г. проведено широкомасштабное рандомизированное исследование на 48 больных артериальной гипертонией II степени. Произведена сравнительная оценка влияния СГ-содержащего зофеноприла и ИАПФ эналаприла, содержащего карбоксильную группу, на соотношение толщины интимы-медии (ТИМ), внутренний диаметр сонных артерий и показатели системного окислительного стресса. Пациенты получали эналаприл 20 мг/сут, (n=24) или зофеноприл – 30мг/сут (n=24), продолжительность исследования составила 5 лет. Исходное соотношение ТИМ правой и левой сонных артерий было одинаковым в обеих группах. Спустя 5 лет после лечения соотношение ТИМ значи-

тельно уменьшилось в группе зофеноприла ( $p < 0,05$ ), сочетаясь с улучшением показателей окислительного стресса в группе зофеноприла, а в группе эналаприла оставалось неизменным [1,4,5].

Плазменная и тканевая активность ИАПФ с его антиоксидантными свойствами, наряду с контролем АГ, способствует улучшению прогноза у больных коронарной болезнью.

Антиишемический эффект зофеноприла проявляется в виде положительного воздействия на сосудистый эндотелий и улучшения коронарной перфузии. Влияние ИАПФ на показатели смертности рассмотрено в исследовании GISSI-3. Результаты исследования указывают на снижение показателей летальности и левожелудочковой недостаточности при действии лизиноприла спустя 6 месяцев. По данным AIRE, позитивный эффект рамиприла у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) длится дольше периода активного лечения [6,7].

На приоритетное положительное влияние раннего применения зофеноприла у больных без крупноочагового повреждения миокарда показывают результаты исследования SMILE на примере 526 (33,8%) из 1556 больных инфарктом миокарда (ИМ) передней стенки без подъема сегмента ST (253 получали зофеноприл, 273 – плацебо). 6 недель спустя после лечения у больных, получавших зофеноприл было показано значительное снижение смертности или тяжелой ЗСН [8,10,12,14].

В исследовании SMILE - ISCHEMIA наблюдались 349 больных, перенесших ИМ с сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ  $> 40\%$ ), из них 177 больных в течение 6 месяцев получали зофеноприл в дозе 30-60 мг, а 172 - плацебо. При отсутствии различий в группах в контроле АД, сократительной функции ЛЖ, проводимой терапии и в значительных отклонениях сегмента ST - рецидив ИМ имел место у 20,3% больных в группе зофеноприла и у 35% больных, получавших плацебо ( $p = 0,001$ ). Депрессия сегмента ST на ЭКГ зарегистрирована у 22,7% больных, получавших плацебо, и у 10,7%, получавших терапию ИАПФ ( $p = 0,027$ ). Анализ полученных данных в подгруппах выявил, что положительное действие зофеноприла более эффективно у больных, перенесших ИМ, с сопутствующим сахарным диабетом или АГ. Зофеноприл оказался эффективным при лечении больных ОИМ старше 65 и 70 лет [10,12,14].

В исследовании SMILE II сравнивались эффективность и безопасность зофеноприла и лизиноприла у пациентов, получавших тромболитическую терапию. В исследовании принимали участие 1024 больных ОИМ после тромболитической терапии. ИАПФ назначали

после завершения тромболитической терапии. Целевая доза зофеноприла составляла 30 мг 2 раза в сутки, лизиноприла – 10мг/сут. Длительность терапии - 6 недель. 6 недель спустя после терапии частота артериальной гипотонии, вызванной приемом препаратов, составила 9,8% в группе больных, принимавших лизиноприл и 6,7% - в группе, леченных зофеноприлом. Смертность в период лечения составила 3,2% у больных, леченных зофеноприлом и 4,0% - лизиноприлом [12].

Таким образом, результат лечения зофеноприлом пациентов с ИМ после тромболитической терапии и переносимость препарата более эффективны по сравнению с лизиноприлом. Зофеноприл обеспечивает более низкую частоту развития артериальной гипотонии (системные гипертензии).

Результаты проведенных исследований за последние 30 лет продемонстрировали эффективность терапии ИАПФ при АГ, ХСН, ИБС. Исследования SMILE показали эффективность раннего начала ( $< 24$  ч) терапии зофеноприлом у больных ОИМ [7].

Согласно литературным данным, результаты лечения зофеноприлом были также положительны в подгруппах больных АГ и сопутствующим сахарным диабетом, что позволяет рекомендовать зофеноприл для широкого применения у больных АГ и ИБС, в том числе после перенесенного ОИМ [14].

В исследовании ZAAMIS оценка антиишемической эффективности зофеноприла проведена путем сравнения двух ИАПФ с различными фармакологическими профилями. Результаты данного исследования указывают, что различная тканевая доступность у отдельных ИАПФ объясняет неодинаковую эффективность лечения [4,5].

Анализ и оценка результатов ранее проведенных исследований расширяют возможности применения ИАПФ в лечении больных АГ с метаболическими расстройствами, стенокардией, перенесших ОИМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кириченко А.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: значимы ли имеющиеся различия для клиники. Системные гипертензии 2010; 3: 50-54.
2. Borgbi C., Baccbelli S., Degli Esposti D., Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular disease. Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (9): 1965-77.
3. Borgbi C., Ambrosioni E. Zofenopril: A review of the evidence of its benefits in hypertension and acute myocardial infarction. Clin Drug Invest 2000; 20 (5): 371-584.

4. Borgbi C., Baccbelli S., Degli Esposti D., Ambrosioni E. Survival of myocardial infarction long-term evaluation study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patient with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 152 (3): 470-7.
5. Borgbi C., Ambrosioni E. . Survival of myocardial infarction long-term evaluation study group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the survival of myocardial infarction long-term evaluation (SILE)-ISHEMIA STUDY. *Am Heart J*. 2007; 153 (3); 7-14.
6. Borgbi C., Baccbelli S., Esposti D.D, et.al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665-72.
7. Borgbi C., Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3) 665-71.
8. Borgbi C., Cicero AF, Baccbelli S et al. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the survival of myocardial infarction long-term evaluation trial. *Fundam clin Pharmacol* 2009; 23 (5): 641-8.
9. Evangelista S., Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J. Int. Med Res* 2005; 33 (1): 42-54.
10. Farsand C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl*. 2007; 8: 19-24.
11. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 13-8.
12. Malacco E., Piazza S., Omboni S. On behalf of the zofenopril study group. Zofenopril versus lisinopril in the treatment of essential hypertension in elderly patient. *Clin. Drug. Investig.* 2005; 25(3): 175-82.
13. Napoli C., Bruzzese G., Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathway in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J* 2008; 156 (6): 1154 e1-8.
14. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or carvedilol. *Blood Press Suppl*. 2007; 2: 7-12.
15. Weber KT, Sun Y., DeBalla AK, RV. G. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy. In Sheridan DJ (ed) *Left Ventricular Hypertrophy*, Edition 1. London, UK: Churchill Ltd.: 1998; 37-44.

## SUMMARY

### EFFICIENCY ANGIOTENSIN -CONVERTING ENZYME INHIBITORS FOR THE CLINICAL PRACTICE

**Abuladze G., Nebieridze M., Narsia E., Erkomaishvili I., Pipia N.**

*Institute of Cardiology; Center of Life Sciences, Tbilisi, Georgia*

These clinical trials show the efficiency of therapy with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in essential hypertension (EH), chronic heart failure and coronary heart disease (CHD). The SMILE studies have indicated positive results of the early administration (<24 hours) of zofenopril in patients with acute myocardial infarction (AMI). These results have been confirmed in high-risk patients, including those with hypertension and diabetes mellitus, which enables zofenopril to be recommended for clinical use in patients with EH and CHD. Zofenopril has a better safety profile than other agents.

**Key words:** arterial hypertension, coronary heart disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenopril.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Абуладзе Г.В., Небиеридзе М.И., Нарсия Э.В., Еркомаишвили И.Г., Пипия Н.Г.**

*Научно-исследовательский институт кардиологии; Научный центр по изучению жизни, Тбилиси, Грузия*

На основании анализа данных ранее проведенных исследований обсуждается эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) обладающих кардиопротекторными свойствами. Эффективность действия этих препаратов известна при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. В обзоре приведены положительные результаты раннего начала терапии зофеноприлом у больных с острым инфарктом миокарда и у больных высокого риска (сахарный диабет и артериальная гипертензия). Зофеноприл обеспечивает лучший профиль безопасности в сравнении с другими ИАПФ.

## რეზიუმე

ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორების  
მოქმედების ეფექტურობა კლინიკურ პრაქტიკაში

გ. აბულაძე, მ. ნებიერიძე ე. ნარსია, ი. ერქომაიშვილი, ნ. ფიფია

კარდიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი;  
სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა ცენტრი, საქართველო, თბილისი

ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის (აგფ) ინჰიბიტორები ხასიათდებიან კარდიოპროტექტორული თვისებებით. ამ პრეპარატების მოქმედების ეფექტურობა ცნობილია არტერიული ჰიპერტონიის, გულის იშემიური დაავადების, გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს. ადრე ჩატარებული კვლევების შედეგები მიუთითებენ

ზოფენოპრილის ადრეული გამოყენების ეფექტურობაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და მაღალი რისკის მქონე (შაქრიანი დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტონიის) პაციენტებში. ზოფენოპრილი უზრუნველყოფს უსაფრთხოების საუკეთესო პროფილს სხვა აგფ-ის ინჰიბიტორებთან შედარებით.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА

Мамамтавишвили Н.Д., Шарашидзе Н.С., Абашидзе Р.И., Квирквелия А.А.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Научно-исследовательский институт кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвришвили, Тбилиси, Грузия*

Известно, что ишемия миокарда является основной причиной развития некроза кардиомиоцитов, кардиосклероза и сердечной недостаточности. Несмотря на многочисленные работы, по сей день нет общепринятого определения ишемии [16], что обусловлено различиями в физиологических и биохимических критериях ишемии [13]. Тем не менее, не вызывает сомнения, что наиболее значимое клиническое проявление ишемической зоны - ее систолическая или диастолическая дисфункция [13]. Исследованиями последних лет выявлено, что локальные нарушения сократимости миокарда не всегда являются следствием кардиосклероза, о чем свидетельствует восстановление сократительной функции миокарда после улучшения коронарной перфузии [8,9]. Экспериментальные исследования показали, что ишемические повреждения миокарда неоднородны и могут завершаться как некрозом кардиомиоцитов, так и редукцией функции сокращения при сохранении их жизнеспособности [8,9].

В 1990 году Dilsizian V. и соавт. [12] используя сцинтиграфическую технику, установили, что от 31 до 49% участков миокарда ЛЖ с необратимо сниженной со-

кратимостью содержат жизнеспособную ткань - т.е. в местах сниженного локального кровотока сохраняется нормальная метаболическая активность - миокард жизнеспособен, однако не может обеспечить нормальную региональную фракцию выброса и в тоже время нет ни некроза миокарда, ни проявлений ишемических симптомов.

В 1996 году P.W. Hochachka и соавт. (США) предположили, что жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии, которую можно разделить на 2 этапа - кратковременную защитную реакцию и фазу «выживания». На этапе кратковременного периода адаптации происходит истощение запасов макроэргических фосфатов в миокарде, что сопровождается снижением сократительной способности кардиомиоцитов и усилением анаэробного гликолиза; фаза выживания - это этап самосохранения миокарда в условиях длительной ишемии. К наиболее значимым приспособительным реакциям миокарда в ответ на ишемию относятся т.н. «новые ишемические синдромы» - гибернация, оглушенность и прекодиционирование [1,3].

Адаптация миокарда к ишемии может происходить двумя путями - анатомически - через развитие васкулярных коллатералей и путем изменения метаболизма, приводящего в соответствие региональный кровоток и потребление кислорода, что оказалось характерным для очагов «гибернации» [11].

По определению S.H. Rahimtoola [6,19] гибернация миокарда - это нарушение локальной сократимости левого желудочка, обусловленное снижением кровотока, которая восстанавливается при восстановлении кровотока. Патофизиологически - это механизм саморегуляции, адаптирующий функциональную активность миокарда к условиям ишемии; т.е. своеобразная защитная реакция «страдающего сердца» на снижение коронарного кровотока [1].

Для объяснения механизмов гибернации предложены две гипотезы. Согласно первой, выдвинутой Rahimtoola S.H. [6,19], гипоперфузия на начальном этапе приводит к снижению сократительной функции миокарда с уменьшением потребности кислорода (быстрая реакция), позднее присоединяется механизм активации длительных защитных механизмов, заключающихся в адаптации к гипоперфузии на уровне клетки (медленная реакция). Другая теория предполагает развитие феномена гибернации на фоне повторяющихся эпизодов ишемии/реперфузии с образованием участков «оглушенного» миокарда. Множество таких участков и дают в сумме «гибернирующий» миокард и хроническое нарушение функции пораженного желудочка [2].

Гибернация может носить острый, подострый и хронический характер. При острой гибернации восстановление происходит быстро и гистологические изменения отсутствуют. При хронической гибернации клетки приобретают признаки, характерные для дисфункциональной атрофии (уменьшение миофибрилл). Такой миокард в отличие от острых форм требует значительного времени для восстановления [2].

Гибернация встречается у 40-50% больных ИБС с фракцией выброса ЛЖ менее 30%, у 75% больных с нестабильной стенокардией и только у 28% больных со стабильной стенокардией.

Оглушенность миокарда (stunning) - постишемическая дисфункция миокарда, подразумевающая нарушение механической функции миокарда, сохраняющееся после восстановления перфузии, несмотря на отсутствие необратимых повреждений. Поскольку при оглушении (в отличие от гибернации) снижение кровотока, сопровождающееся падением сократимости мышцы сердца, носит транзиторный характер, наиболее часто «оглушение» миокарда наблюдается при использовании тромболитика при остром ИМ. Выделяют следующие варианты оглушения миокарда - предсердное, тахикар-

диомиопатию, микроваскулярную дисфункцию и «no-reflow» - синдром невозобновления кровотока [7].

Предсердное оглушение возникает в период после кардиоверсии; тахикардиомиопатия - состояние, сопровождающееся снижением функции ЛЖ вслед за восстановлением синусового ритма; микроваскулярная дисфункция - это микроваскулярная некомпетентность, медленная реканализация. Синдром «no-reflow» (невозобновление кровотока в микроциркуляторной системе миокарда) - дисфункция микрососудов, сопутствующая оглушению и гибернации миокарда.

Характерной особенностью «оглушения» миокарда является диастолическая дисфункция. Описаны также случаи «оглушения» миокарда неишемического генеза - после эпизодов желудочковой тахикардии при восстановлении синусового ритма. Патогенез «оглушенности» миокарда окончательно не ясен. «Кальциевая» теория предполагает дисфункцию саркоплазматического ретикулума, перегрузку клеток кальцием и снижение контрактильного ответа на ионы кальция. «Свободнорадикальная» теория свидетельствует о кардиодепрессорном влиянии свободных радикалов кислорода. Кроме того, чрезмерное образование свободных радикалов может приводить к внутриклеточной перегрузке кальцием. В любом случае механизм повреждений, обуславливающих развитие «оглушенности» имеет два этапа: а) ишемическое повреждение, б) реперфузионное повреждение [3].

В настоящее время накапливаются факты, свидетельствующие о том, что «оглушение» и гибернация миокарда не обязательно являются гомогенными состояниями. Различие между ними состоит в том, что «станнинг» - это комплекс структурных и метаболических повреждений при состоянии «ишемия-реперфузия», в то время как «гибернация» - это процесс адаптации миокарда к хронической ишемии посредством изменения метаболизма с переключением его на другой вид энергообразования (анаэробный гликолиз). Кроме того, остается открытым вопрос об их четком разграничении. Заслуживает внимания и факт одновременного существования феноменов «оглушения» и «гибернации», а также возможность перерождения «оглушенного» миокарда в состояние его гибернации; кроме того, феномен невозобновления кровотока и явление прекодиционирования играют определенную роль в образовании и дальнейшем течении вышеназванных состояний миокарда.

Более 10 лет назад С. Murty и соавт. [18] обнаружили, что кратковременная окклюзия и реперфузия коронарной артерии у собак способны значительно уменьшить зону инфаркта миокарда после периода длительной ишемии. Этот феномен был подтвержден в опытах *in vivo* и *in vitro* у животных разных видов и получил

название ишемического прекодиционирования (ИП). Выяснилось, что ИП способно также улучшать восстановление функции сердца после ишемии, уменьшать возникновение аритмии и сосудистую дисфункцию при реперфузии. Имеются многочисленные подтверждения кардиопротективных эффектов ИП в клинических исследованиях [4,5,10].

ИП является быстро развивающейся областью молекулярной кардиологии. Основные механизмы защиты миокарда с помощью ИП связаны с регуляцией скоростей метаболических реакций, использующих АТФ и поддержкой ионного гомеостаза в ишемизированных кардиомиоцитах. Они запускаются путем воздействия специфических триггеров на рецепторы кардиомиоцитов или медиаторы ИП, которые активизируют проведение внутриклеточного сигнала [4].

Полагают, что механизм ИП запускается после ишемии под действием аденозина и связан с изменением активности митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов. Список триггеров и медиаторов процесса ИП включает в себя, прежде всего, аденозин, ацетилхолин, брадикинин [15,17,20], опиоиды [14].

По мнению Z. Yao и соав. [20] кардиопротекторный эффект в фазе прекодиционирования может быть реализован через повышение продукции NO посредством стимулирования выработки ее синтазы. Не исключено, что именно ИП лежит в основе того, что у больных с прединфарктной стенокардией отмечается тенденция к более благоприятному прогнозу по сравнению с теми пациентами, у которых ИМ развивается без прединфарктного состояния [10].

На сегодняшний день установлено, что у больных с тяжелой формой ИБС одновременно существуют участки «оглушенного» и гибернирующего миокарда, области некроза и непораженного миокарда, а также сегменты, находящиеся в состоянии прекодиционирования, обладающие повышенной резистентностью к ишемии - т.н. сочетанный постинфарктный ишемический синдром [7].

Таким образом, следует заключить, что все вышесказанное открывает возможности разработки новых фармакологических подходов, имитирующих защитные эффекты миокарда для их последующего применения в клинической практике. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения патофизиологии и морфологии «новых ишемических синдромов» для разработки методов защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атрощенко Е.С. Новые ишемические синдромы - новая цель кардиолога. Сердце 2006; 5(2): 72-75.

2. Бушмелев А.С. Непомеченность жизнеспособного миокарда. Сердечная недостаточность 2003; 4; №6(22): 318-320.

3. Капелько В.И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. Кардиология 2005; 9: 55-61.

4. Писаренко О.И. Ишемическое прекодиционирование от теории к практике. Кардиология 2005; 9: 62-72.

5. Подосийчук В.В., Кузнецов В.А. Влияние дипиридамола на феномен ишемического прекодиционирования у больных ишемической болезнью сердца при проведении парных велоэргометров. Кардиология 2005; 9:23-25.

6. Рахимтула С. Патофизиологическая концепция гибернации миокарда: определение, обоснование и клиническое значение. Медикография 1999; 21(2); 76-79.

7. Сидоренко Г.И. Новые ишемические синдромы. Руководство по кардиологии - Минск. Белорусь: 2003; 277-289.

8. Соклова Р.И, Жданов В.С., Механизмы развития и проявления «гибернации» и «станнинга» миокарда. Кардиология 2005; 9: 73-78.

9. Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернирующий и оглушенный миокард». Кардиология 2005; 9: 43-46.

10. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре- и посткодиционирование как способы кардиоцитопroteкции: патофизиологические и клинические аспекты. Журнал «Сердечная Недостаточность» 2008; 9(1): 4-10.

11. Bolli R., Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. Physiol. Rev. 1999; 7:609-634.

12. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by reinjection of thallium after stress redistribution imaging N Engl J. Med. 1990; 323(3):141-146.

13. Ferrari R. Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion. Am. J. Cardiol 1995;75:17B-24B.

14. Fryer RM, Hsu Ar, Eells JT et al. Opioid-induced second window of cardioprotection: potential role of mitochondrial KATP channels. Circ Res 1999; 84(7) 846-851.

15. Goto M., Liu Y. Yand XM et al. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts Circ Res. 1995; 77(3):611-621.

16. Hearse D.J. Myocardial hibernation. A form of endogenous protection? Eur Heart J 1997; Suppl. A: A<sub>2</sub>-A<sub>7</sub>.

17. Mullane K., Bulljugh D. Harnessing an endogenous cardioprotective mechanism: cellular sources and sites of adenosine. J. Mol Cell Cardiol. 1995; 27(4):1041-1054.

18. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74; 1124-1136.

19. Rahimtoola S. The hibernating myocardium. Am Heart J. 1989; 117; 211-221.

20. Yao Z., Gross GJ. Role of nitric oxide, muscarinic receptors and ATP-sensitive K channel in mediating the effects of acetylcholine to mimic preconditioning in dogs. Circ Res 1993; 73(6):1193-1201.

## SUMMARY

### METABOLIC ISSUES OF ISCHEMIA INDUCED MYOCARDIAL DYSFUNCTION

**Mamamtavrishvili N., Sharashidze N., Abashidze R., Kvirkvelia A.**

*I. Javakhishvili Tbilisi State University; M. Tsinamdzgvrishvili Institute of cardiology, Tbilisi, Georgia*

Myocardial ischemia represents most common cause of necrosis of cardiomyocytes, cardio sclerosis and heart failure. Main clinical manifestation of myocardial ischemia is systolic and/or diastolic dysfunction. It has been shown, that local disturbance of myocardial contractility is not always determined by cell necrosis and cardio sclerosis, as improvement of coronary perfusion may lead to restoration of contractile function of myocardium.

Present review outlines aspects of phenomenon of ischemic preconditioning, hibernation and myocardial stunning (so called new ischemic syndromes) that are suggested to be determinants of ischemia induced myocardial dysfunction. No-reflow (Less known type of myocardial stunning) is considered also. However, further studies of molecular mechanisms of ischemic syndromes are necessary for development of new methods of protection of myocardium against ischemic or reperfusion injury.

**Key words:** myocardial ischemia, stunning, hibernation, ischemic preconditioning.

## РЕЗЮМЕ

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА

**Мамамтавришвили Н.Д., Шарашидзе Н.С., Абашидзе Р.И., Квирквелия А.А.**

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Научно-исследовательский институт кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвривили, Тбилиси, Грузия*

Ишемия миокарда является основной причиной развития некроза кардиомиоцитов, кардиосклероза и сердечной недостаточности. Наиболее значимое клиническое проявление ишемической зоны ее систолическая или диастолическая дисфункция. Исследованиями последних лет оказалось, что локальные нарушения

сократимости миокарда не всегда являются следствием кардиосклероза, о чем свидетельствует восстановление сократительной функции миокарда после улучшения коронарной перфузии.

В научном обзоре на основании литературных данных и клинических наблюдений рассмотрены такие феномены, как «гибернация», «станнинг», ишемическое прекоиндиционирование, которые лежат в основе ишемической дисфункции миокарда, т.н. «новые ишемические синдромы». Описаны также малоизвестные формы оглушения миокарда (no-reflow). Все это диктует необходимость дальнейшего изучения молекулярных механизмов т.н. «новых ишемических синдромов», что может способствовать созданию новых подходов к предотвращению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда.

## რეზიუმე

მიოკარდიუმის იშემიური დისფუნქციის მეტაბოლური ასპექტები

**ნ. მამამთავრიშვილი, ნ. შარაშიძე, რ. აბაშიძე, ა. კვირკველია**

*თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, აკად. მ. წინამძღვრიშვილის სახ. კარდიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო*

ცნობილია, რომ მიოკარდიუმის იშემია კარდიომიოციტების ნეკროზის, კარდიოსკლეროზისა და გულის უკმარისობის განვითარების ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. უკანასკნელი წლების გამოკვლევებით დადგინდა, რომ მიოკარდიუმის კუმშვადობის ლოკალური დარღვევა ყოველთვის არ წარმოადგენს კარდიოსკლეროზის შედეგს, რაზეც მეტყველებს მიოკარდიუმის კუმშვადი ფუნქციის აღდგენა კორონარული პერფუზიის გაუმჯობესების შემდგომ.

ნაშრომში ლიტერატურული მონაცემებისა და კლინიკური დაკვირვების საფუძველზე განხილულია ე.წ. „ახალი იშემიური სინდრომები“ – ჰიპერნაცია, სტანინგი და იშემიური პრეკონდიცია, რომლებიც მიოკარდიუმის იშემიური დისფუნქციის საფუძველს წარმოადგენენ. ეჭვგარეშეა, რომ ამ სინდრომების განვითარების პათოფიოლოგიისა და მორფოლოგიის უფრო ღრმად შესწავლა საშუალებას მოგვცემს დაინერგოს ისეთი ახალი მეთოდები, რომლებიც თავიდან აგვაცილებს მიოკარდიუმის იშემიურ და რეპერფუზიულ დაზიანებას.

## EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS OF CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY VERSUS DRUG ELUTING STENTS IN ARMENIA: A FEASIBILITY STUDY

Perikhanyan A.

*Center for Health Services Research and Development, American University of Armenia, Yerevan;  
Nork Marash Medical Center, Yerevan; Yerevan State Medical University,  
Department of Pharmaceutical Management and Pharmacoeconomics, Armenia*

The burden of cardiovascular diseases (CVD) is significant in Armenia - it is the most common cause of death in Armenia [1-5]. In 2004 the age standardized death rate from CVD was 673.49 per 100,000 population in both sexes [4]. According to the World Health Organization, estimated proportional mortality from Ischemic Heart Disease (IHD) in Armenia in 2004 was 35.2% in men and 37.0% in women in all ages [4]; in 2006 deaths from IHD comprised 31.34 % of all deaths [5]. By the report of the National Institute of Health of Armenia the incidence of acute myocardial infarction (AMI) has increased from 1990 to 2008 years from 45.2 to 82.5 per 100,000 and the incidence of angina from 98.9 to 181.9 per 100,000 [1]. The increase in CVD burden is most likely the result of increase in prevalence of risk factors such as smoking, diabetes, low socio-economic conditions along with low access to health care services [6].

With the advancement of technology the treatment of CAD has become more effective in the recent decade. Today, early revascularization by a coronary artery bypass grafting (CABG) or by percutaneous coronary interventions (PCI) have become the generally accepted and important modalities in the management of patients with coronary artery disease (CAD) [7-9]. Several large-scale studies found that patient factors such as left main (LM) artery stenosis, total coronary occlusion, poor ejection fraction (EF), small coronary arteries, angioplasty failure, the need for combined surgical procedure, and diabetes mellitus (DM) play significant role in physician decision making to favor CABG over PCI with stents [8,10,11]. However, PCI with drug-eluting stents (DES) are being implemented with increasing frequency in most of the countries [8,12,13]. DES resulted in significantly lower rates of restenosis and need for repeat revascularization compared to bare-metal stents (BMS) [14-17]. The optimal revascularization strategy for patients with CAD especially with unprotected LM CAD, multi-vessel disease (MVD) and DM with the introduction of DES has become more controversial between CABG and PCI [18-23]. The results from cost-effectiveness studies indicated that the major cost offset from the use of DES would be a reduction in repeat revascularization (RR), which correspondingly will decrease the number of patients undergoing bypass surgery [19,24,25]. However, other studies opposed that improved efficacy of new stents does not eliminate the long-term outcome advantage of CABG [13,18,26-28]. The apparent superiority of CABG was driven exclusively by need for RR that reduced the extra costs in the follow-up periods

[12,19]. Currently ongoing prospective, randomized trials and large number of registry studies of “real world populations” aim to provide more insights into economic comparisons of PCI and CABG [12,18].

In Armenia, CABG procedures have been performed at the Nork Marash Medical Center (NMMC) since 1996 - one of the biggest cardiac surgery centers in the Transcaucasus. Today, the center provides comprehensive, inpatient and outpatient services to pediatric and adult patients with CVDs. In 2008, there were about 600 patients who underwent CABG and about 400 with stent placement. The surgical outcomes of the center are comparable to those from large European or North American centers [29]. As the standard of practice at the center, three staff members including a cardiologist, a surgeon and an invasive cardiologist evaluate the clinical appropriateness of the bypass surgery and the PCI based on the results of the objective clinical examination, patients’ medical history, and patient preferences. The final decision whether the patient will undergo CABG or PCI is.

In Armenia, patient preferences play very significant role as he/she is the one paying for the treatment. According to the World bank, Armenia is a lower-middle-income country spending only 2% of its GDP on public funding of health services [6,30,31]. The health care system is still in the process of developing and implementing reforms that would make the health services more affordable; meanwhile, the significant majority of the population pays for their services. Cost of treatment is the major factor determining the access to care in Armenia [6]. Taking into account current poor economic situation in Armenia, relatively expensive treatment options for CAD, and increasing disease prevalence we performed an economic evaluation of coronary artery revascularization methods. More specifically, we evaluated the effectiveness of PCI with DES versus CABG in terms of the survival from any major adverse cardiac events (MACE) (composite outcome of MI or RR or death) after on average four years of procedure among patients treated at the NMMC from January 1,2004 to December 31,2005 years. For cost-effectiveness, we compared the average number of events and the average treatment costs between these two patient populations. Considering the fact that this was the first cost-effectiveness study done in Armenia, we assessed the feasibility of data collection in the setting lacking vital statistics databases, as well as centralized payment or reimbursement processes.



**Materials and methods.** The study enrolled patients who underwent PCI with DES or CABG at the NMMC in Armenia from January 1, 2004 to December 31, 2005. The cost-effectiveness analysis was done from the patients' perspective who were treated in the single center - NMMC. Contact information of patients was obtained from the administrative database of the center, and background and procedural information was retrieved retrospectively from the medical records. This was followed by a telephone interview of patients conducted in summer 2009 to identify the MACEs and resource utilization.

The research proposal was reviewed by the Institutional Review Board #1 of the American University of Armenia and approved by the Medical board of the center. Oral consent was obtained from the patients participating in the telephone interview.

#### *Patient population*

Only patients residing in Armenia at the time of the survey and speaking Armenian were included in the study. Patients who were more than 70 years old, who had prior revascularization (CABG or PCI), cardiogenic shock, end-stage renal disease defined as a serum creatinine  $>2$  mg/dl, severe left ventricular dysfunction defined as a left ventricular ejection fraction  $<30\%$ , or cancer at the time of admission were excluded from the sample. We also excluded patients whose procedures were covered by the Ministry of Health of Armenia (3 patients at the time of study). PCI and CABG patients were matched 1:1 for three important predictors that may potentially affect the selection of procedures and the outcomes – age ( $\pm 3$  years), gender, and diabetes mellitus status. Since the number of patients who had PCI with DES was approximately three times smaller than the CABG patients in the specified period, first we selected all PCI patients who met the inclusion criteria. Next, we matched each PCI patient with three potential patients who underwent CABG closer to the time the PCI was performed. After we interviewed a patient with PCI, we contacted the first patient with CABG on the list. If the interview was successful, no attempt was made to contact other two patients with CABG.

#### *Effectiveness (outcomes) measures*

The effectiveness measure for the cost-effectiveness analysis was the number of MACE measured as a composite outcome of MI, RR, and death during the follow-up period. We also evaluated event-time survival from the MACE and single adverse events of MI, RR and death. Information about the events was obtained both from medical records and patient surveys.

#### *Resource utilization and costs*

For the study purposes, it was assumed that all patients who had a RR after the procedure, received care at the NMMC. This was a valid assumption considering the fact that patients have six-month insurance for the treatment at

the center after the index admission for either procedure, and that about 90% of all procedures in the country are performed in this center. Hospital price lists for the corresponding years were used to extract direct medical costs occurred to patients that included the aggregate costs for the procedures (PCI or CABG), repeat angiography, and medication. The study did not consider direct non-medical costs such as transportation, as well as indirect costs in terms of opportunity loss because of time off work. Because of the relatively short follow-up duration, we ignored discounting of benefits and costs. Because patients with MI are not treated at the NMMC unless an invasive procedure is warranted, we obtained the cost of MI treatment from the MOH of Armenia. The Armenian national currency (Dram) was recalculated into US dollars based on the average exchange rate of the given year obtained from the website of the Central Bank of Armenia (<http://www.cba.am/>).

#### *Patient interviews*

Using telephone interviews, patients were surveyed about their general and heart related health condition, income, smoking status and physical activity, medication use after the procedure, hospital readmission for MI/stroke/RR with the name of the hospital and costs of treatment (including both 'formal' and 'non-formal' costs).

#### *Statistical considerations*

Patient information was described using means and standard deviations for continuous data and frequencies for categorical data. Baseline characteristics between the groups were compared using McNemar's test for dichotomous variables and Wilcoxon Signed Rank test for categorical variables that had more than two levels.

The unadjusted event-free survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method and were compared by a log-rank test.

For cost-effectiveness analysis, we calculated the incremental cost effectiveness ratio (ICER) that reflected the incremental cost of avoiding one MACE when comparing CABG with the PCI. The ICER was adjusted for major baseline factors differences between the groups using a conditional logistic regression model. To acknowledge and account for the uncertainty in outcomes and costs, the sensitivity analyses were performed to find whether changing the value of a variable or series of variables changed the study conclusion. Data entry was done using the SPSS 17 and data analyses were conducted using Stata 10 software programmes.

### **Results and their discussion.**

#### *Administrative information*

There were 142 patients who were residents of Armenia and underwent the PCI/DES in 2004-2005 years in NMMC. However, 14/142 records were not found in the hospital archives. From remaining, 97 people only met the inclu-

sion criteria. Overall, 61 patients were interviewed from 97 yielding a response rate of 62.9%. One patient died during the follow-up. The remaining interviews (n=35) failed due to the following reasons: were in the hospital (n=1), patient refused (n=3), paid by BBP (n=3), the phone numbers were wrong or impossible to contact (n=14), patient was out of country (n=4), and nobody answered the phone (n=10). Data collection was conducted from March 26 to June 4 in 2009. After PCI patients' interviews and collection of baseline characteristics, the CABG group was sampled following the predefined matching criteria. The total number of patients was 124 or 62 pairs.

*Baseline Clinical and Angiographic Characteristics*

Patients' baseline characteristics are described in Table 1. The majority of patients in both groups were males (n=52, 83.9%). The youngest patient was 35 and the oldest 68 years old. In both groups, the majority was in age category

from 55 to 63 years old (34.7%). Four persons (6.5%) in each group had DM. Angina was the most prevalent condition (71.8%), followed by MI in the past (29.8%). Patients who had CABG were more frequently diagnosed with unstable angina than patients who underwent stent replacement (p=0.037).

As it was expected, the angiographic catheterization detected the difference between two groups in the number of diseased vessels and type of vessels. Majority of patients in the PCI group had only single (38.7%) and two vessel (38.7%) disease, whereas the majority of CABG patients had more than three diseased vessels (62.9%) (p<0.00). There was a significant difference in the type of diseased vessels between the groups that involved LAD proximal (p<0.08) and Left Circumflex Artery (p<0.003). Hypercholesterolemia was diagnosed in 16.1% of patients in CABG group and in 3.2% patients in PCI group (p<.0386).

Table 1. Baseline characteristics

Characteristics	PCI(n=62) n(%)	CABG(n=62) n(%)	P Value
Age (year)			
36-45	14(22.58)	16(25.8)	0.877
46-54	20(32.26)	17(27.42)	
55-63	22(35.48)	21(33.87)	
64-68	6(9.68)	8(12.9)	
Female, n (%)	10(6.2)	10(6.2)	1.000
Diabetes, n (%)	4(6.45)	4(6.45)	1.000
Previous MI, n (%)	20(32.26)	17(27.42)	0.711
Previous CVA, n (%)	-	1(1.61)	1.000
Congestive heart failure, n (%)	1(1.61)	-	1.000
Hypertension, n (%)	30(48.39)	37(59.68)	0.248
Unstable Angina, n (%)	36(58)	44(70.97)	0.015
Hyperlipidemia, n (%)	2(3.23)	10(16.1)	0.039
Arrhythmia, n (%)	2(3.23)	-	0.500
Number of diseased vessels			
Single	24(38.7)	8(12.9)	0.000
Two	24(38.7)	13(21.0)	
Three	14(22.58)	39(62.9)	
Diseased Vessels involved, n (%)			
LAD Proximal	19(30.65)	29(46.8)	p<0.08
RCA	39(62.9)	46(74.2)	p<0.003
Left Cx	29(46.77)	47(75.8)	
Left Main	2(3.23)	5(8.06)	
Ejection Fraction, %			
<35	14(24.1)	7 (11.7)	0.9437
Current smoker, n (%)	22(35.5)	19(30.65)	0.838
COPD, n (%)	5(8.06)	4(6.45)	1.000
Renal disease, n (%)	4(6.45)	1(1.61)	0.375
AMI, n (%)	9(14.51)	10(16.1)	1.000
Smokers, n (%)	25(40.3)	24(38,71)	1.000

*Diseased vessels were defined by the presence of stenosis of at least 50 percent*

Overall, there were significant differences in the variables describing angina, hypercholesterolemia, number of diseased vessels and type of diseased vessels(LAD proximal, Left Circumflex). These variables were used in multiple linear regression analysis to produce adjusted differences in costs and effectiveness.

*Follow-up and major adverse cardiac events*

The mean duration of the total follow-up period was 1471.726± 212.3482 days (median =1403.5, Q75 -1593.75, Q25-1279.5) in PCI group and 1672.194± 216.5514 days (median-1688.00, Q75-1879.5, Q25-1469) in CABG group). The total number of MACEs during the follow-up time was 21 (Table 2). During the total follow-up period

there were three cases of nonfatal MI, one in the CABG group and two in the PCI group. There were 15 cases of RR: seven patients had stent replacement in the group initially treated by PCI and two in the group initially treated by CABG; six patients from PCI group underwent CABG while no patient had RR with CABG among patients initially treated by CABG. Two patients from CABG and one from PCI died. Overall, 22.6% (n=14) of patients in PCI group and 8.1% (n=5) in CABG group had MACEs – an unadjusted difference of 14.5% with fewer MACEs in CABG group. During the telephone interview one patient (1.61%) initially treated with PCI and six patients (9.7%) initially treated with CABG reported a stroke with one of CABG patients reporting two events of stroke.

Table 2. Major Adverse Cardiac Events

MACE	PCI (n, %) n = 62	CABG (n, %) n = 62	OR (95% CI)
MI	2 (3.23)	1 (1.61)	0.508 (0.045-5,760)
RR	13 (20.97)	2 (3.33)	0.233 (0.047-1.145)
PCI	7	-	
CABG	6	-	
Death	1 (1.61)	2(3.23)	2 (0.18-23.02)
Total number of MACE	14 (22.6)*	5(8.06)	0.3 (0.1-0.9)

Fig. 1 presents the Kaplan-Meier survival curves for two groups. The log-rank test for equality of survival distribution showed that patients in the CABG group had significantly longer event-free survival times than patients in the PCI group (p<0.037, unadjusted difference).

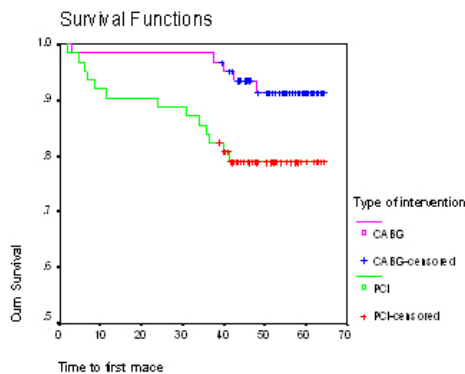


Fig. 1. The Kaplan-Meier survival curves for two groups

*Cost-effectiveness analysis.* The mean cost for the initial PCI treatment (\$4444.± 108.36) was much higher than that of for initial CABG (\$3368.186± 10.62) in the period from 2004 to 2005 year. The total cost of treating MACEs was \$347,331 in PCI group and \$219,693 in CABG group. The unadjusted mean per patient difference in costs was \$2059 with CABG being less costly. After controlling for angina, hypercholesterolemia, number of diseased vessels and type of diseased vessels(LAD proximal and Left Circumflex), the adjusted difference in costs of CABG and PCI was \$1896.61 (95% CI: -2956.57 -836.63) with CABG being less costly (Table 3). Based on the regression model, adjusted difference in number of MACEs between CABG and PCI was -0.29 (95% CI: -0.49 -0.10). These results indicated the dominance of CABG over PCI with DES: CABG was less costly by \$6540 with preventing one more MACE compared to PCI.

Table 3. Adjusted cost and effectiveness estimates of interventions

	Unadjusted difference	Adjusted MD*	95% CI of Adjusted MD
Costs	-2058.68	-1896.605	-2956.57 -836.635
Number of MACE	9	-0.29	-0.49 -0.0965

\*Adjusted mean difference; adjusted for number of diseased vessels, and type of diseased vessels(LADprox., Left Cx), angina, and hypercholesterolemia

We varied the WTP (λ) from \$0 to \$5,000 to receive the INB for different values and the 90% CIs around the results (Fig. 2.). INB analyses showed that even if a patient does not want to pay for the prevention of any MACE, CABG

is still more effective and less costly by \$1,896.6. In case if a patient is willing to pay \$1,000 to prevent one MACE, INB is equal to \$2,186.6. The INB is positive for any value of WTP including zero. Similarly, the cost-effectiveness

acceptability curve showed that the probability that CABG is more cost-effective than PCI was 100% for all WTP values (Fig. 3).

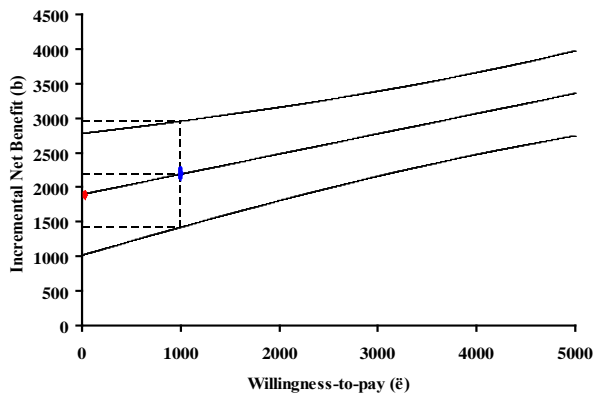


Fig. 2. INB for various WTP values

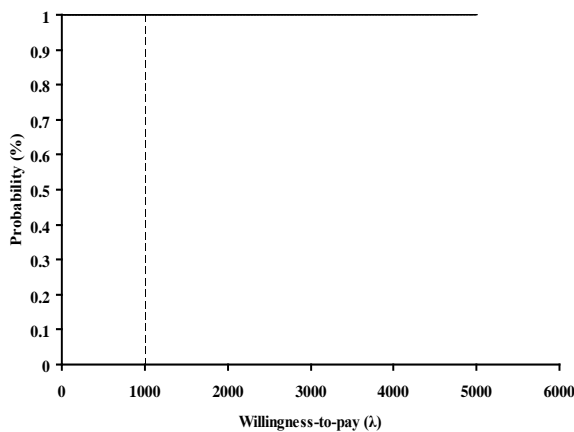


Fig. 3. Cost-Effectiveness Accessibility Curve

*Other results from the telephone survey*

In general, most of the participants were satisfied with their general health in both groups (54.1% in PCI group, 63.3% in CABG group). Those patients that were admitted to the hospital due to AMI had difficulty when asked to compare the health status before and after the intervention. However, many of them indicated that they feel much better after the intervention than before (36.1% in PCI group, 42.4% in CABG group). Smoking characteristics were also similar between the groups. Overall, groups were homogenous in current general health, physical activity level, adherence to medication, employment status, and income.

Health technology assessment improves allocation of resources to achieve better results [32]. To our knowledge, no studies have examined the cost-effectiveness of percutaneous management with DES versus CABG for patients with CAD in Armenia. As IHD has high incidence in Armenia and financial burden is not going to be reduced substantially, the study findings provide important information for decision makers such as patients, physicians and TPPs. The importance of our study was also justified by the fact that most of the patients during the telephone interview were interested in our final findings. In this economic study, we found that CABG

strategy was dominant over PCI with DES at approximately 4.2 years follow-up period by saving the costs and increasing effectiveness in terms of avoiding MACEs. To prevent one MACE a patient who underwent CABG spent \$6540 less money than patient who underwent PCI. INB analyses strengthen our findings since INB was positive even for the \$0 of WTP for avoiding one MACE.

Recently, the one year results from the ARTS II registry demonstrated that PCI with DES can produce clinical results comparable (or even superior) to those seen with CABG in patients with multivessel coronary artery disease [27,33]. Another study conducted by Griffin and colleagues found that in the group rated eligible to either CABG or PCI, bypass surgery had the highest mean quality adjusted life years. The Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) of the bypass surgery was £22,000 per quality adjusted life year compared with percutaneous management. The probability that bypass surgery, percutaneous management and medical management are the most cost-effective forms of management was estimated at 63.0% and 22.0% and 15.0% respectively [26].

In countries like Armenia, that does not have centralized system for provision of health care services and patient and physician reimbursement, where the costs of treatment can vary annually and the informal payments are dominated in most of the health care facilities, it is hard to perform any type of economic evaluation. Though, NMMC has all information about the follow-up visits after the intervention, some patients prefer to continue their follow-up treatment in other clinics because of waiting-time at NMMC and other reasons. Based on the telephone survey we can imply that low income and high prices are barriers for the repeat revascularizations, repeat angiographies and may underestimate the total costs of each intervention as well as repeat procedures as an outcome. To report, the distribution of income level was similar between the groups.

The study had several limitations. First, this was a retrospective study and patients were not randomized to ensure comparable patient populations – an important factor considering the extraordinary anatomic and physiologic complexity of CAD [8]. Next, it is possible that there were inaccuracies in medical records, which were noted in many other previous studies. We did not evaluate the quality of life and quality adjusted life years that would give us stronger information about the effectiveness of these treatment methods. We were not able also to control for duration of stenosis and how tight it was before the intervention, an important predictor for restenosis found in many other studies [7,34]. Based on self-reported stroke, experienced by six patients in CABG and one patient in PCI group, we considered the necessity to measure the effectiveness also as major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE). Countries with similar economic indicators and aging population as in Armenia can use our study results for comparison.

In conclusion, our study found that CABG is a more cost-effective strategy than PCI with DES in terms of preventing RR, MI and death and saving costs. Even if the cost for PCI has decreased after 2006, the effectiveness of bypass surgery was obvious. Prospective evaluation with longer time horizon would add more information to the results of our study. The results of our cost-effectiveness study would be a valuable source for future considerations and policy statements at NMMC. Moreover, since the number of patients referred to the PCI replacement is increasing, the pricing is frequently changing, and there are new technologies in development, the economic evaluations should be considered as a part of quality assessment strategies.

Finally, there is a great need to do economic evaluation of strategies intended to decrease the burden of CAD in Armenia; not only from the perspective of the patients who suffer from the disease and pay for healthy future, but also from the perspective of policy makers who are responsible for effective allocation of resources and substantial gain in public health.

## REFERENCES

1. Abrahamyan L., Bakalyan Z., Nazaryan A., Sargsyan A., Demirchyan A., Thompson M.E. One Year Event-Free Survival Following Coronary Stent Revascularization In Nork Marash Medical Center, Yerevan, Armenia. 2005.
2. Allender S., Scarborough P., Peto V., Rayner M., Leal J., Luengo R., Gray A. European cardiovascular disease statistics. 2008.
3. Armenia/Data/The World Bank. 2010.
4. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364: 583-91.
5. Bhatt D., Topol E. Debate. PCI or CABG for multivessel disease? Viewpoint: No clear winner in an unfair fight. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2001; 2(6):260-262.
6. Cassar A., Holmes D.R., Charanjit Jr.M., Rihal S.M. Chronic coronary artery diseases: diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings* 2009; 84: 1130-46.
7. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110(10):1226-1230.
8. Eisenberg M.J. Drug-Eluting Stents: The Price Is Not Right. *Circulation* 2006;114:1745-54.
9. Fricke F.U., Silber S. Can PCI with drug-eluting stents replace coronary artery bypass surgery? A comparative economic analysis regarding both therapeutic options based on clinical 12-month data reflecting the German social health care insurance system. *Herz* 2005;30:332-8.
10. Gershlick T., Thomas M. PCI or CABG: which patients and at what cost? *Heart* 2007;93:1188-90.
11. Global Burden of Disease: data sources, methods and results. 2010.
12. Griffin S.C., Barber J.A., Manca A., Sculpher M.J., Thompson S.G., Buxton M.J., Hemingway H. Cost effectiveness of clinically appropriate decisions on alternative treatments for angina pectoris: prospective observational study. *BMJ* 2007;334:624.
13. Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dündar Y, Haycox A et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2004;8.
14. Hlatky M.A., Boothroyd D.B., Melsop K.A., Brooks M.M., Mark D.B., Pitt B. et al. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2004; 110: 1960-6.
15. Jamison D.T., Breman J.G., Measham A.R., Alleyne G. *Priorities in Health: World Bank Publications*; 2006. [http://publications.worldbank.org/ecomerce/catalog/product?item\\_id=4856041](http://publications.worldbank.org/ecomerce/catalog/product?item_id=4856041).
16. Javaid A, Steinberg DH, Buch AN, Corso PJ, Boyce SW, Pinto Slottow TL et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;116: 1-200.
17. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelb H. et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *New England Journal of Medicine* 2009; 356: 1030-9.
18. Kim L.J., King S.B., Kent K., Brooks M.M., Kip K.E., Abbott J.D. et al. Factors related to the selection of surgical versus percutaneous revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease in the bari 2d (bypass angioplasty revascularization investigation in type 2 diabetes). *Trial. J Am Coll Cardiol Intv* 2009; 2: 384-92.
19. Kornowski R., Mehran R., Satler L.F., Pichard A.D., Kent K.M., Greenberg A. et al. Procedural results and late clinical outcomes following multivessel coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 420-6.
20. Legrand V.M.G., Serruys P.W., Unger F., van Hout B.A., Vrolix M.C.M., Franssen G.M.P. et al. Three-Year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004;109:1114-20.
21. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1173-780.
22. Morgan L. Brown M.L., Sundt Th.M., Gersh B.J. *Indications for revascularization. Cardiac Surgery in the Adult.* New York: McGraw-Hill; 2008: 551-72.
23. *Mortality Country Fact Sheet* 2006. 2009.
24. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1315-23.
25. National Statistical Service Yerevan, Armenia and Ministry of Health Yerevan, Armenia and Macro International Inc. *Calverton Maryland USA. Demographic and Health Survey Armenia 2005.* FR184. 2006.
26. Orlic D., Bonizzoni E., Stankovic G., Airolidi F., Chieffo A., Corvaja N. et al. Treatment of multivessel coronary

artery disease with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1154-60.

27. Patel M.R., Dehmer G.J., Hirshfeld J.W., Smith P.K., Spertus J.A. Appropriateness criteria for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2009.

28. Primary Healthcare Reform Project. How Great Is The Burden Of Household Health Expenditure In Armenia. 2008.

29. Rodes-Cabau J., De Blois J., Bertrand O.F., Mohammadi S., Curtis J., Larose E. et al. Nonrandomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians. *Circulation* 2008; 118: 2374-81.

30. Statistical Book, Armenia 2008. The description of community health. Republic of Armenia, RoA/MoH/NIOH the information-analytical center of republic. 2009; 18-86.

31. Task F.M., Silber S., Albertsson P., Aviles F.F., Camici P.G., Colombo A. et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.

32. Tu J.V., Bowen J., Chiu M., Ko D.T., Austin P.C., He Y. et al. Effectiveness and Safety of Drug-Eluting Stents in Ontario. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1393-402.

33. van den Brand MJB, Rensing BJWM, Morel Ma, Foley DP, de Valk V, Breeman A et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the arts trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 559-64.

34. World Health Organization (WHO). National Health Indicator database. European detailed mortality database (DMDB) Inter-country comparison of mortality for selected cause of death. Main diagnosis: Ischaemic heart diseases. Copenhagen, Denmark: 2006.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS OF CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY VERSUS DRUG ELUTING STENTS IN ARMENIA: A FEASIBILITY STUDY

**Perikhanyan A.**

*Center for Health Services Research and Development, American University of Armenia, Yerevan; Nork Marash Medical Center, Yerevan; Yerevan State Medical University, Department of Pharmaceutical Management and Pharmacoeconomics, Armenia*

We evaluated the cost-effectiveness of PCI with DES versus CABG in terms of preventing MACE (composite outcome of myocardial infarction (MI), repeat revascularization (RR), and death) after four years of procedure among patients with ischemic heart disease (IHD) treated at NMMC from January 1 2004 to December 31 2005.

Patients who were more than 70 years old, who had prior revascularization (CABG or PCI), cardiogenic shock, end-stage renal disease defined as a serum creatinine >2 mg/dl, severe left ventricular dysfunction defined as a left ventricular ejection fraction <30%, or cancer at the time of admission were excluded from the sample. We also excluded patients whose procedures were covered by the Ministry of Health of Armenia (3 patients at the time of study). PCI and CABG patients were matched 1:1 for three important predictors that may potentially affect the selection of procedures and the outcomes – age ( $\pm 3$  years), gender, and diabetes mellitus status.

Patients in the CABG group had significantly longer event-free survival times than patients in the PCI group ( $p < 0.037$ , unadjusted difference) in 4.2 years of follow-up. CABG was less costly by \$6,540 with preventing one more MACE compared to PCI with DES.

According to our findings, CABG is a more cost-effective strategy than PCI with DES in terms of preventing RR, MI and death and saving costs. Prospective evaluation with longer time horizon would add more information to the results of our study, since the number of patients referred to the PCI replacement is increasing, the pricing is frequently changing, and there are new technologies in development.

**Key words:** cost-effectiveness analysis, coronary artery bypass, drug eluting stents, Armenia.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТЕНТИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПОКРЫТИЯМИ И АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В АРМЕНИИ

**Периханян А.В.**

*Центр исследования и развития службы здравоохранения, Американский университет Армении, Ереван, Армения; Медицинский центр Норк Мараш, Ереван, Армения; Ереванский государственный медицинский университет, кафедра управления фармации, Армения*

Целью исследования явилась сравнительная экономическая оценка эффективности стентирования с применением стентов с лекарственными покрытиями и аорто-коронарного шунтирования (АКШ) для предотвращения основных неблагоприятных сердечных событий (ОНСС) - инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации и смерти среди пациентов с коронарно-артериальной болезнью сердца, которые подвергались реваскуляризации в Медицинском центре Норк Мараш в 2004-2005 гг.

По сравнению с стентированными пациентами АКШ пациенты значительно долгое время были освобождены от ОНСС ( $p < 0,037$ ) - в течение 4.2 лет последующего наблюдения. Чтобы предотвратить одно ОНСС АКШ-пациент платит на 6,540\$, меньше, чем стентированный пациент.

Результаты наших исследований позволяют заключить, что АКШ экономически более эффективный метод лечения коронарно-артериальной болезни сердца, чем стентирование с точки зрения предотвращения повторной реваскуляризации, инфаркта миокарда и смерти.

### რეზიუმე

წამლისმიერი საფარველის მქონე სტენტებით სტენტირებისა და აორტულ-კორონარული შუნტირების შედარებითი შეფასება

ა. პერიხანიანი

სამედიცინო ცენტრი “ნორკ მარაშ”, ერევანი, სომხეთი

კვლევის მიზანს წამოადგენდა შედარებითი ეკონომიკური შეფასება წამლისმიერი საფარველის მქონე სტენტებითა და აორტულ-კორონარული შუნტირებით (აკშ) ძირითადი არასასურველი გულის მოვლენების (ძაგმ) – მიოკარდიუმის ინფარქტის განმეორებითი რევასკულარიზაციისა და სიკვდილიანობის თავიდან ასაცილებლად გულის კორონარულ-არტერიული ავადმყოფობით დასნეულებულ პაციენტთა შორის.

სტენტირებულ პაციენტებთან შედარებით, აკშ პაციენტებს გაცილებით უფრო ხანგრძლივი დროის

განმავლობაში არ განუვითარდათ ძაგმ ( $p < 0,037$ ) (დინამიკური დაკვირვების 4,2 წლის მანძილზე). ერთი სახის ძაგმ-ის თავიდან ასაცილებლად აკშ პაციენტი იხდის 6,540\$ ნაკლებ საფასურს, სტენტირებულ პაციენტებთან შედარებით.

ავტორის დასკვნით, გულის კორონარულ-არტერიული დაავადების მქონე პაციენტების მკურნალობისას, აკშ რევასკულარიზაციის, მიოკარდიუმის ინფარქტის და სიკვდილის განვითარების თავიდან აცილების თვალსაზრისით უფრო მეტად ეფექტური მეთოდია სტენტირებასთან შედარებით.

*Случай из практики*

## ERYTHRODERMA DESQUAMATIVA OF LEINER (CLINICAL CASE)

Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili Ts.

*Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venereology, Georgia*

The disease first was identified in 1905 by a French pediatrician Mousous. Described in detail in 1907 by Austrian pediatrician Leiner, which studied clinical picture and course of illness on 43 children [1-5].

Newborn at the age of 1 month and 10 days was directed to our department from the Children's Hospital pediatrician for diagnosis and prescription of adequate treatment. Anamnesis revealed that the child's (second) parents (Muslims) are in closely marriage (they are cousins - inbreeding). According to parents opinion the child was born healthy, growing and developing normally without any pathological abnormalities and at the birth the child had a healthy skin. The changes appeared a month after birth. Child's father said that during pregnancy his wife (child's mother) was injured (fell down) followed by removal of hemorrhagic fluid from the pelvic cavity.

The view that desquamative erythroderma is rarely found generalized form of seborrheic dermatitis exists up to date. However, judging from the overall changes that occur in desquamative erythroderma (dyspepsia, changes in the blood, frequent complications and related diseases, toxicoseptic condition), and taking into account the relatively rapid generalization of the disease which arises at the end of the 1st month of life, desquamative erythroderma presumably is an independent disease.

As a sensitizing factor in the development of disease pyrococcus or yeast infection plays an important role. There are indications that in these patients there are impairments in protein, carbohydrate, fat and mineral metabolism, as well as the insufficiency of some vitamins. Thus, the decrease of biotin in breast milk, as well as in blood and urine of children suffering from desquamative erythroderma has

been revealed and biotin treatment resulted in good therapeutic effect. Apparently, insufficiency of vitamin B6 as well as vitamins A, B1, B2 and C. E, also plays a role – the positive results were observed after treatment with vitamin B12, folic acid. The level of vitamin E in the plasma of patients was reduced, which is due to a decrease of fat absorption, and depends on the functional disorders of the pancreas - violation of lipase and amylase secretion. The defeat of the small intestine in children suffering from Leiner's erythroderma has been proved by histological and biochemical studies (villous atrophy and fibrosis of the submucosa of the small intestine, reduction of the activity of alkaline phosphatase, glucosidases). Disorder of the gastrointestinal tract, primarily the small intestine, and violation of its enzymatic activity leads to changes in lipid-protein metabolism, and the end nexus of this chain is the skin lesions in the form of desquamative

erythroderma. There are reports concerning the failure of opsonic phagocytic activity in children caused by deficiency of the fifth component of serum complement (C5). This C5 deficiency may be caused genetically, since familial cases of the disease has been observed.

At the admission to our department the entire skin of the child was brightly hyperemic, infiltrated and with heavy shelling. Accumulations of yellow-gray color fat flakes remindful the bark or shell were observed on the scalp and were going down to the forehead and superciliary arches. A child's face looked like a mask. In some locations of the parietal and frontal areas after flakes abruption the baldness patterns were observed. The folds on the lower part of body (perineum, buttocks), were swollen and brightly hyperemic, they were macerated, and wet. In the central part there were difficult to heal deep fractures.



Fig. 1-5. Newborn at the age of 1 month and 10 days with erythroderma desquamativa of Leiner



The general condition of the child was a heavy. Dyspeptic disorders, malnutrition, anemia (hemoglobin 65g/l, erythrocyte  $3,5 \cdot 10^{12}/L$ , hypoalbuminemia - 45g/l, dysproteinemia and marked gastrointestinal disorders were observed. Vomiting was up to 5 times a day. Liquid feces mixed with mucus - from 3 to 5 times a day, (analysis of feces on dysenteric group yielded a negative result.) Newborns' body weight increased slightly, there was anorexia, poor nutrition (Fig. 1-5). The child sleeps poorly, restless, hypochromic anemia is expressed. The low eosinophilia (7%) in peripheral blood, increased ESR and pronounced leukocytosis are observed. The level of cholesterol was reduced to 2.32 mmol/L, Veltmans' coagulation tape was shortened (1-5 test tubes, normally coagulation tape begins in first test tube and ends in 6-7 test tubes), aldolase activity was increased (9-12 units) indicating that the glycolysis is disturbed. The level of total protein decreased to 38 g/l, as well as the level of albumin, but  $\alpha 1$  - and  $\gamma$ -globulins were increased.

*Treatment* - Transfusion of preserved blood and plasma (the most expedient is transfusion of blood from the mother or father but in case of compatibility of their blood with the blood of a child (by a group (ABO) and Rh antigens). For elimination of toxicity and exsiccosis rehydration therapy within 1-2 days (intravenous drip infusion of 5% glucose in Ringer's solution, hemodez, 5% albumin solution,

ascorbic acid, penicillin) and Prednisolone (1 mg/kg body weight) for 10-12 days followed by a gradual reduction in dose, up to a full withdrawal have to be prescribed. For normalization of the gastrointestinal tract and improvement of nutrition enzymes (hydrochloric acid, pepsin, pancreatin), biologicals (lactobacterin, bifidumbacterin) are recommended.

*External Therapy:* disinfectants, keratoplastic agents, aniline dyes (1% aqueous and alcoholic solutions), cream of prednisolone (0,5%). A nursing mother have to be in the hospital with the baby and getting nutritious, fortified food.

#### REFERENCES

1. Altmeyer P., Dirschka Th., Hartwig R. Klinik Leitfaden Dermatologie 2001; 394.
2. Altmeyer P., Bacharach-Buhler M. Enzyklopaedie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin: 1999.
3. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. Dermatologie und Venerologie 2005; 5: 402.
5. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. Dermatologie und Venerologie 2001; 439.
5. Fritsch. Dermatologie und Venerologie, Lehrbuch und Atlas 1998; 711, 178-179.

#### SUMMARY

### ERYTHRODERMA DESQUAMATIVA OF LEINER (CLINICAL CASE)

Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili Ts.

*Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venereology, Georgia*

Newborn at the age of 1 month and 10 days was examined in our Department in accordance with the request of Children's Hospital pediatrician for a diagnosis and prescription of adequate treatment. Anamnesis revealed that the child was born from parents (the second child) who are close relatives to each other (cousins, the Muslims - inbreeding). According to parents, the first child was born healthy, grow and develop without pathological abnormalities. At the birth of their second child, the changes in baby's skin appeared a month after birth. According to the father, during pregnancy, the baby's mother was injured (falling) followed by removal of hemorrhagic fluid from the pelvic cavity. On admission to our Department, the

whole skin of newborn was brightly hyperemic, infiltrated and heavily shelled. On the scalp there were concentrations of yellow-gray color "fat" scales, resembling the bark or shell, going down on the forehead and brow. A child's face had masklike appearance. In some locations, in the parietal and frontal regions, after the removal of flakes the baldness was observed. The folds of the lower body (perineum, buttocks) were swollen, brightly hyperemic, macerated and soaked. In the middle of the folds were deep, difficult to heal fractures.

**Key words:** erythroderma desquamativa of Leiner, dermatology.

#### РЕЗЮМЕ

### ДЕСКВАМАТИВНАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ ЛЕЙНЕРА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия*

Новорожденный в возрасте 1 месяца и 10 дней консультирован в департаменте дерматовенерологии по

направлению педиатра детской клинической больницы для установления диагноза и назначения адекватного

курса лечения. Согласно анамнезу ребенок, второй по счету, родился от родителей, находящихся в близкородственном браке (двоюродные брат и сестра, мусульмане - инбридинг). По словам родителей, первый ребенок родился здоровым, растет и развивается без отклонений от нормы. Со слов матери, у второго ребенка, кожные изменения появились месяц спустя после рождения. Отец ребенка сообщил, что в период беременности мать ребенка получила травму (падение) с последующим удалением геморрагической жидкости из полости малого таза. При поступлении - весь кожный покров новорожденного был

ярко гиперемирован, инфильтрирован, обильно шелушился. На волосистой части головы отмечались скопления «жирных» чешуек желто-серого цвета, распространяющихся на область лба и надбровных дуг, напоминающие кору или панцирь. Лицо ребенка было маскообразного вида. Местами в теменной и лобной областях после отторжения чешуек наблюдалось облысение. Складки нижней части туловища (промежность, ягодицы) были отечны, ярко гиперемированы, мацерированы, мокли. В центре отмечались глубокие, с трудом заживающие трещины. Больному назначен курс адекватного лечения.

### რეზიუმე

ლეინერ-მუსუს დესკამაციური ერთროდერმია (კლინიკური დაკვირვება)

ნ. ცისკარიშვილი, ც. ცისკარიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ერთი წლის და ათი დღის ახალშობილი დიაგნოზის დასადგენად და ადეკვატური მკურნალობის კურსის დანიშვნის მიზნით საკონსულტაციოდ შემოვიდა დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტში. ანამნეზიდან გაირკვა, რომ ბავშვის მშობლები ახლო ნათესავები - ბიძაშვილებია (აღმსარებლობით - მუსულმანები). ახალშობილის დედის გადმოცემით, ამ ქორწინებიდან პირველი შვილი დაიბადა ჯანმრთელი, იზრდება და ვითარდება ნორმალურად. ახალშობილის დაბადებიდან ერთი თვის შემდეგ განუვითარდა კანის ცვლილებები. ბავშვის მამის გადმოცემით, ორსულობის პერიოდში ბავშვის დედამ დაცემის შედეგად მიიღო ტრავმა, რის

გამოც მცირე მენჯის ღრუდან ამოღებულ იქნა ჰემორაგიული სითხე. კლინიკაში შემოსვლისას ობიექტურად კანის საფარი იყო ჰიპერემიული და შეშუპებული, უხვად იქერცლებოდა. თავის თმიან არეში აღინიშნებოდა «ცხიმიანი» მოყვითალო-რუხი ფერის ქერქის ან ჯავშანისმაგვარი ქერცლის გროვაგაგრცობილი შუბლსა და წარბებზე; ბავშვის სახე იყო ნიღბისებრი. ქერცლის მოცილების გამო შუბლის და კეფის არეში შეინიშნებოდა გამელოტების უბნები. შორისის, დუნდულოების ნაოჭები იყო შეშუპებული, ჰიპერემიული და მაცერირებული, აღინიშნებოდა სისველე ცენტრში - ღრმა, ძნელად შეხორცებადი ნაპრალები.

## ACUTE URINE RETENTION AS A CLINICALLY ISOLATED SYNDROME (A CASE REPORT)

Lachkepiani G., Giorgadze G., Mania M.

“Aversi Clinic” ltd, Tbilisi, Georgia

Clinically isolated syndrome (CIS) is a first neurologic episode lasting for more than 24 hours presented with optic neuritis, acute transverse myelitis and others. It may grow into MS. Acute urine retention is a rare presentation of CIS. Moreover it is more expected to be a clinical sign of spinal cord demyelization. CNS lesion causing isolated urine retention is reported in extremely few cases.

**Material and methods.** We report a case of 24 years old girl with clinically isolated syndrome (CIS) presenting predominantly with acute urine retention.

She had been suffering for 2 weeks before admitting to our clinic. She became febrile (t - up to 37.5°C) followed by nausea and vomiting. 5 days later temperature declined to

normal grades and nausea disappeared. But she developed tingling and burning sensation in her legs most prominent in the tibial regions and she experienced slight lightheadedness. Paraesthesias lasted for 3 days after disappeared and she developed micturation disturbance. She could not urinate at all. For the latter she visited urologist immediately. Urethral catheter was inserted in the urinary bladder and several urological examinations were performed. As there was no evidence of urological causes for urine retention she was concluded to be sent to neurologist.

The only complain at the time of admittance was urine retention. Her consciousness and mental status were normal. There was no evidence of cranial nerve abnormalities. Muscular strength, tone, reflexes, sensation, coordination were normal as well. She had no pathological reflexes and no meningeal signs. She underwent brain and spinal cord MRI (fig. 1) which revealed pontine demyelization in the right rostral tegmentum (T2se and Flair hyperintensity). Nerve conduction study of lower extremities showed no nerve lesions (fig. 2). Urine retention was explained to be a consequence of tegmental demyelinating lesion as it should be a location of Barrington urination centre [2,3,6]. High temperature, nausea, vomiting and leg paraesthesias were prescribed to mild febrile illness giving rise to demyelination. Clinically isolated syndrome was diagnosed and steroids were prescribed. The patient recovered fully. She was able to urinate after 2 days of treatment and catheter was withdrawn.



Fig. 1. Brain MRI

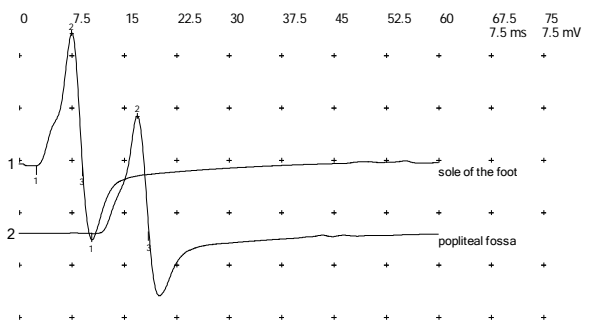
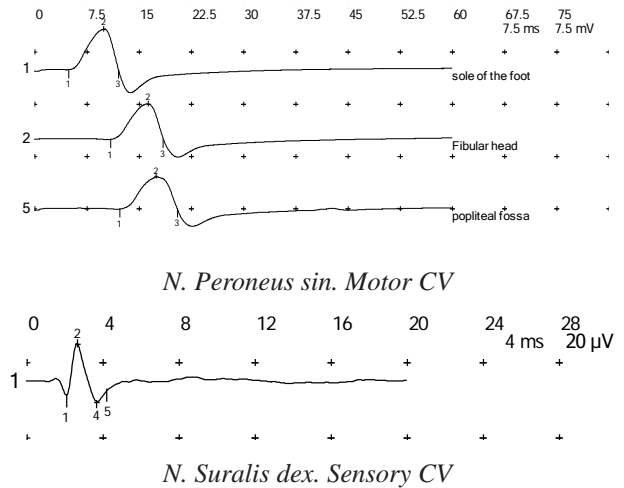


Fig. 2. N. Tibialis dex. , Motor CV



**Results and their discussion.** Clinically isolated syndrome (CIS) is the result of a single episode of demyelization in the central nervous system lasting for at least 24 hours. If only one area is damaged it is referred as monofocal episode. Several damaged areas indicate the presence of a multifocal episode. Different from the other demyelinating diseases CIS is a first clinically evident presentation of CNS demyelization with monofocal or multifocal lesions. CIS may present as transverse myelitis, optic neuritis, brainstem syndrome and others. It may grow in to multiple sclerosis in less than 50% of cases within 5 years of initial symptoms. A brain MRI scan is thought to be the most useful predictive tool. Specific markers in the cerebrospinal fluid can indicate MS activity as well [10]. The only CNS lesion in our case was located in the right pons causing urine retention. Myelin basic protein, immunoglobulin G and oligoclonal bands were not measured in CSF in our case.

Postinfectious encephalomyelitis or acute demyelinating encephalo-myelitis (ADEM) more commonly affects children and adolescents. It is a monophasic disease presenting with focal or multifocal neurological symptoms and mental status changes. The majority of patients have disseminated lesions throughout the CNS. However, in a few cases a patient may have only one demyelinating lesion at presentation [4]. Normal mental status and absence of encephalopathic signs excluded ADEM in our case.

The disease was differentiated from Guillain-Barre syndrome, Miller-Fisher syndrome, Bickerstaff's encephalitis and pontine myelinolysis as well.

Isolated urine retention is extremely rare CNS presentation [5,7,12,13]. In 1925 Barrington showed on animals that micturation center was located in the rostral dorsolateral pons. He emphasized the significance of bilateral lesion of this region to cause urine retention. Unilateral lesion can not interfere with emptying the urinary bladder, he claimed [2]. Several cases are reported with bilateral pontine lesion leading to micturation disturbances [7,8,12]. In

1997 a pilot PET study was conducted enrolling healthy volunteers. Unsuccessful attempts to micturate was associated with increased blood flow in the right ventral pontine tegmentum. Other brain areas were involved as well [3]. Later on two other functional imaging studies confirmed pontine implication in micturation control although the exact site varied from unilateral right ventral pontine tegmentum through medial tegmentum to midline. Other described areas involving in urination are medulla oblongata, limbic system and frontal lobes [1,9,11]. Very few cases are reported ascribing unilateral lesion associated with urine retention [6].

Our case is an unusual isolated urine retention syndrome due to CNS disorder. We suppose that it was a CIS with a single lesion. Condition may grow to MS. The exact diagnosis can be made only retrospectively several months and years later. We believe that our case is one more clear confirmation of unilateral pontine location of supraspinal urination center.

#### REFERENCE

1. Athwal BS, Berkley KJ, Hussain I, Brennan A, Craggs M, Sakakibara R, Frackowiak RS & Fowler CJ. Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. *Brain* 2001;124: 369-377.
2. Barrington FJF. The effect of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in the cat. *Q J Exp Physiol*. 1925;15; 81-102.
3. Blok B.F. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 1997; 120 (Pt 1):111-21.
4. Dale R.C., de Sousa C., Chong W.K., Cox T.C.S., Harding B., Neville B.G.R. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis

and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123 (12); 2407-2422.

5. Hermieu J.F., Mane M. Boccon-Gibod L. Urination disorders in HIV infected patients. *Presse Med*. 1995; 24(28):1287-90.
6. Komyama A. Urinary retention associated with a unilateral lesion in the dorsolateral tegmentum of the rostral pons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65.
7. Logar M., Bogovic P., Cerar D., Avsic-Zupanc T., Strle F. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118(21-22):702-7.
8. Manente G., Melchionda D., Uncini A. Urinary retention in bilateral pontine tumour: evidence for a pontine micturition centre in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1996;61:528-536.
9. Matsuura S, Kakizaki H, Mitsui T, Shiga T, Tamaki N, Koyanagi T. Human brain region response to distention or cold stimulation of the bladder: a positron emission tomography study. *J Urol* 2002;168: 2035-2039.
10. Miller D, Barkhof, Montalban, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 1: natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Lancet. Neurology* 2005; 4: 281-288.
11. Nour S, Svarer C, Kristensen JK, Paulson OB, Law I. Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain*. 2000;123 (Pt 4):781-9.
12. Sakakibara R Micturitional disturbance in herpetic brainstem encephalitis; contribution of the pontine micturition centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(2):269-72
13. Solomon T., Kneen R., Dung N.M., Khanh V.C., Thuy T.T., Ha D.Q., Day N.P., Nisalak A., Vaughn D.W., White N.J. Poliomyelitis-like illness due to Japanese encephalitis virus. *Lancet*. 1998; 351(9109):1094-7.

#### SUMMARY

#### ACUTE URINE RETENTION AS A CLINICALLY ISOLATED SYNDROME (A CASE REPORT)

**Lachkepani G., Giorgadze G., Mania M.**

*“Aversi Clinic” ltd, Tbilisi, Georgia*

We report a case of 24 years old women with clinically isolated syndrome (CIS) presenting predominantly with acute urine retention. After slight febrile disorder she got acute urine retention. Urologists excluded their nosologies and the patient was sent to our clinic to visit neurologist. At the time of admission the only complain was urine retention. Her neurological and mental status was normal. Her brain and spinal cord MRI revealed pontine demyelination in the right rostral tegmentum (T2se and Flair hyperintensity). Nerve conduction study of lower extremities showed no peripheral nerve lesion. Under the diagnosis of clinically isolated syndrome steroids were prescribed and the patient recovered fully.

Urine retention was explained to be a consequence of tegmental demyelinating lesion as it should be a location of Barrington urination centre. Several functional imaging studies confirmed pontine implication in micturition control although the exact site is still missing. Very few cases are reported ascribing unilateral lesion associated with urine retention. We believe our case is one more clear confirmation of unilateral pontine location of supraspinal urination center.

**Key words:** clinically isolated syndrome, acute urine retention, unilateral lesion.

## РЕЗЮМЕ

### ОСТРАЯ ЗАДЕРЖКА МОЧЕИСПУСКАНИЯ, КАК ПРОЯВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННОГО СИНДРОМА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Лачкешiani Г.А., Гиორგაძე Г.В., Мანიа М.Н.

ООО „Клиника Аверси“, Тбилиси, Грузия

В статье описаны клинические наблюдения при изолированном синдроме, единственным клиническим проявлением которого являлась острая задержка мочеиспускания. Синдром развился у женщины 24 лет; за несколько дней до задержки мочеиспускания отмечался умеренно выраженный фибриллитет. После исключения урологической патологии пациентке проведена магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга. В ростральной части покрышки Варолиева моста обнаружен единственный очаг демиелинизации (гиперинтенсивность - в режимах T2se and Flair). При электроэнцефалографии поражений периферических нервов нижних конечностей не выявлены. Поставлен диагноз клинически изолированного синдрома. Лечение стероидными гормонами позволило достигнуть полного выздоровления.

Задержку мочеиспускания авторы объясняют развитием очага демиелинизации именно в той части моста, где и должен быть локализован центр уринации Баррингтона. Описанная локализация подтверждается результатами обследования с применением различных методов функциональной нейровизуализации, однако точное расположение центра в Варолиевом мосту все еще окончательно не установлено. Случаи задержки мочеиспускания вследствие одностороннего поражения встречаются в литературе весьма редко. Авторы утверждают, что описанное клиническое наблюдение является еще одним весомым доказательством унилатеральной локализации супраспинального центра уринации в Варолиевом мосту.

## რეზიუმე

შარდის მწვავე შეკავებით გამოვლენილი კლინიკურად იზოლირებული სინდრომი (კლინიკური შემთხვევა)

გ. ლაჭყევიანი, გ. გიორგაძე, მ. მანია

შპს „ავერსის კლინიკა“, თბილისი, საქართველო

სტატიაში წარმოდგენილია კლინიკურად იზოლირებული სინდრომის შემთხვევა, რომელიც შარდის მწვავე შეკავებით გამოვლინდა. 24 წლის ქალს შარდის მწვავე შეკავება განუვითარდა ზომიერად გამოსატული ფებრილიტეტის ფონზე. უროლოგიური პათოლოგიების გამორიცხვის შემდეგ პაციენტს ჩატარდა თავისა და ზურგის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, რომლის შედეგად ვაროლის ხიდის მარჯვენა როსტრალურ სექტორში აღმოჩნდა დემიელინიზაციის ერთადერთი კერა (ჰიპერინტენსიური - T2se და Flair რეჟიმებში). ქვემო კიდურების ელექტრონეიროგრაფიით პერიფერიული ნერვების დაზიანება არ გამოვლინდა. კლინიკურად იზოლირებული სინდრომის დიაგნოზის დასმის შემდეგ დაინიშნა სტეროიდული პრეპარატები და პაციენტი სრულიად გამოჯანმრთელდა.

შარდის შეკავება, ავტორთა აზრით, ვაროლის ხიდში არსებული დემიელინიზაციური კერის განვითარების შედეგია, სადაც უნდა მდებარეობდეს ბარინგტონის ურინაციის ცენტრი. აღნიშნული ლოკალიზაცია დადასტურებული იქნა ფუნქციური ნეიროვიზუალიზაციის რამდენიმე სხვადასხვა მეთოდით ჩატარებული კვლევების საფუძველზე, თუმცა ვაროლის ხიდში ცენტრის ზუსტი ლოკალიზაცია დღემდე დაუზუსტებელია. უნილატერალური დაზიანებით გამოწვეული შარდის შეკავების შემთხვევები ლიტერატურაში მეტად იშვიათადაა აღწერილი. ავტორთა დასკვნით, აღწერილი კლინიკური შემთხვევა ნათლად ასახავს ურინაციის სუპრასპინალური ცენტრის უნილატერალურ ლოკალიზაციას ვაროლის ხიდში.

## AGE RELATED ALTERATIONS OF ADRENORECEPTOR ACTIVITY IN ERYTHROCYTE MEMBRANE

Lomsadze G., Khetsuriani R., Arabuli M., Intskirveli N., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The adrenergic receptors are a class of G protein coupled receptors, that is the target of catecholamines. They participate in many different critical conditions and diseases. Catecholamines are mobilized into the blood in situations when enhanced oxygen transport is necessary, such as hypoxia, anemia, hypercapnia and strenuous exercises. These hormones initiate a series of integrated physiological responses that optimize cardiovascular and respiratory functions, modulation of metabolic pathways (lypolysis). The modulators of the catecholamines receptors are used in treatment of various diseases (arterial hypertension, coronary heart disease [4,6,10] cancer, inflammation [3]). So the functional activity of adrenoreceptors is very important marker of adaptation reactions in the living body, and target in treatment of diseases.

On the membrane of the blood cells – lymphocytes and erythrocytes are seen a lot of receptors of neurotransmitters and neuropeptides, and between them  $\beta$ - adrenergic receptors. For the studies of membrane system of living organism, erythrocyte membranes are often used (as a model system) because of their simplicity and availability. Erythrocyte membranes are used to study the structural and functional peculiarities of membranous systems of living, which is conditioned by the big sizes of erythrocytes, the absence of subcellular membranes and simplicity of their isolation [7]. We used membranes of RBC of volunteers, of different age for the investigation of the age-related functional alterations of human adrenoreceptors.

The aim of the study was the investigation of age-related functional alterations of adrenoreceptors and the effect of agonist and antagonist drugs on age related adrenoreceptor activity in erythrocyte membrane.

**Materials and methods.** The influence of different beta

receptors' agonists and antagonists on functional activity of RBCs were studied in 50 practically healthy different age men – volunteers. (I group - 75-89 years and II group - 22-30 years old). Erythrocytes were singled out from the venous blood by centrifugation (during 15 minutes). For the isolation of erythrocyte membrane, the distilled water was added to the erythrocytes' mass (during 5 minutes), than the precipitated cells was centrifugated on 12000 g, with Tris-phosphate buffer (24ml) during 10 minutes (this procedure was repeated for three times); after this procedure on the bottom of the test-tube was received the singled out erythrocyte membrane.

The agonists of beta adrenergic receptors, izopropanol (in dose 0.01mM) (in dose 0.01mM) was added to the erythrocyte membranes and incubation was provided during 2 minutes; after an antagonist of beta adrenergic receptors, propanol was added to incubation medium and incubation was continued by 2 minutes. The EPR (electron paramagnetic resonance) spectrums of erythrocytes membrane samples were registered (after incubation with izopropanol and propanol) in the  $g=2$  region on the X-band EPR radiospectrums PE 13-07 (Russia) using the following conditions: microwave power 2 milliwatts; time constant of 40.96 ms; modulation frequency 100 kHz; modulation amplitude 5 G; scan time 84 s; scan width 400 G; and temperature - 196<sup>0</sup> C.

Statistic processing of obtained results was conducted according to SPSS 11.0 program. Student's t-test was used for analysis of differences between means and a change with a p value < 0.05 was considered statistically significant.

**Result and their discussion.** In the table is brought the changes of EPR signals of red blood cells membranes incubated during 2 minutes with and without adrenoreceptors agonists and antagonists.

Table. Signals of activities of adrenergic receptors of erythrocytes

		$S_1$ $g = 2,01, \Delta H = 8 H$	$S_2$ $g = 2,003, \Delta H = 14 Hs$
intact red blood cells membranes	Adults (22-30)	-	-
	Old people (75-89)	-	-
red blood cells membranes + izoproterenol	adults (22-30)	3,2±0,3	-
	old people (75-89)	2,5±0,2*	
red blood cells membranes+ propranolol	Adults (22-30)	1,2±0,2	1,2±0,2
	Old people (75-89)	0,9±0,2*	1,5±0,1*

\* - statistical significant alteration ( $p < 0,01$ )

From the results of our study we can assume, that in the case the agonist of adrenergic receptors - izopropanol was added to incubation area of the membranes of the red blood cells, the EPR signal S1 was detected. S1 - is typical for the active state of blood cells membranes' adrenoceptors. After activation of red blood cells membranes adrenoceptors by izopropanol the antagonist of adrenoceptors – propanol was added to the membranes incubation medium; instead of S1 signal it was detected EPR signal S2, which is typical for inactivated condition of blood cells membranes adrenoceptors (1). It must be noted that significant difference between intensity S1 and S2 EPR signals in blood samples of persons with different age ( $S1_{old} < S1_{young}$  by 22% and  $S2_{old} < S2_{young}$  by 25%). Revised results indicate on the decreasing sensitivity (functional activity) of red blood cells membranes' adrenoceptors with aging.

$\beta$  adrenoceptors are linked to G proteins which in turn are linked to adenylate cyclase. Agonist binding thus causes a rise in the intracellular concentration of the second messenger cAMP, which by cAMP-dependent protein kinase mediates some of the intracellular events, among them activation the  $Na^+/H^+$  antiporter, release of erythrocytes ATP and other events.

It is known that  $Na^+/H^+$  antiporter extrudes protons in exchange for cytoplasm  $Na^+$ , thereby induces elevation intracellular pH (pHi). Erythrocyte alkalization can increase hemoglobin oxygen-binding affinity and capacity *via* the Bohr and Root effects, thus increasing the ability of the blood to transport oxygen. In our earlier investigations [7] we show, that in aged people (group I) the concentration of the intracellular  $K^+$  and  $Na^+$  ions in the RBCs increased with decreasing the ratio of  $K^+/Na^+$  content in comparison to young persons (group II). Increasing concentration of intracellular  $Na^+$  induces reduction activity of RBCs membrane'  $Na^+/H^+$  antiporter, and thereby rising intracellular proton content, acidation of red blood cells intracellular environment, reduction of hemoglobin oxygen-binding capacity (*via* the Bohr and Root effects) and thus decreasing their ability to transport oxygen.

Erythrocyte-derived ATP (cAMP-dependent) binds to endothelial purinergic receptors resulting in the production of endothelium-derived vasodilators such as nitric oxide, prostacyclin and endothelial hyperpolarizing factor and by this pathway erythrocytes participate in the regulation of vascular caliber, localized increases in vessel diameter and blood flow in the microcirculation [11,12] The findings that  $\beta$  adrenergic agonists stimulate ATP release from erythrocytes suggests that at least a portion of the vasodilation produced by these agents, could be mediated by erythrocyte released ATP.

The series of investigations show decreasing the affinities and densities of beta adrenoceptors with aging and in the ischemic conditions [9]; this may be resulted by changing

structural sensibility of the adrenoceptors, reducing their number and also depletion intracellular ATP content. As it is known, the level of metabolic processes in the cells (among them red blood cells) depends on the intracellular [ADP]/ [ATP] ratio. So, accumulation of excess amount of  $Na^+$ -ions in the aged persons' red blood cells, reviled by us, other processes along with disorders of osmotic balance indicate on decreasing of intracellular ATP concentration and rising of [ADP]/[ATP] ratio (this parameter decreases with the age). Progressive reduction sensitivity and/or reactivity and density of beta-adrenoceptor may be related to age-related hypertension, heart failure, type II diabetes and other diseases [2,8]. The findings suggest that the erythrocyte could be a new therapeutic target in the treatment of different diseases.

## REFERENCES

1. Пулатова Л.К., Рихирева Г.Т., Куротьева З.В. Электронный парамагнитный резонанс в биологии и медицине. 1990.
2. Adderley SP, Sprague RS, Stephenson AH, Hanson MS. Regulation of cAMP by phosphodiesterases in erythrocytes. *Pharmacol Rep.* 2010; 62(3): 475-82.
3. Benish M., Bartal I., Goldfarb Y., Levi B., Avraham R., Raz A. and Ben-Eliyahu S. Perioperative Use of beta-blockers and COX-2 Inhibitors May Improve Immune Competence and Reduce the Risk of Tumor Metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (7): 2042-2052.
4. Degoute C.S. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs* 2007; 67(7): 1053-1076.
5. Fleisch J.H., Maling H.M., Brodie B.B. Beta-receptor activity in aorta: Variations with age and species. *Circulation Res.* 1970; 26: 151-162.
6. Frishman W.H. Beta-adrenergic blockers: a 50-year historical perspective. *Am. J. Ther.* 2008; 15(6): 565-576.
7. Khecuriani R, Lomsadze G, Arabuli M, Sanikidze T. Deformability of red blood cells and human aging. *Georgian Med News* 2010; 5 (182):42-6.
8. Peng Y, Ma S, Zhang S, Li Y, Yang L, Bian S. Clinical significance of changes in beta-adrenoceptors in peripheral lymphocytes in patients with essential hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2000; 113(12):1064-7.
9. Persad S, Takeda S, Panagia V, Dhalla NS, Beta-adrenoceptor-linked signal transduction in ischemic-reperfused heart and scavenging of oxyradicals. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29(2): 545-58.
10. Priviero, F.B., Teixeira C.E., Claudino, M.A., De Nucci, G., Zanesco, A. and Antunes, E. Vascular effects of long-term propranolol administration after chronic nitric oxide blockade. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 571 (2-3): 189-196.
11. Sprague RS, Ellsworth ML, Stephenson AH, Lonigro AJ: Participation of cAMP in a signal-transduction pathway relating erythrocyte deformation to ATP release. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 281: 1158-1164.
12. Sprague RS, Hanson MS, Achilleus D, Bowles EA, Stephenson AH, Sridharan M, Adderley S et al.: Rabbit

erythrocytes release ATP and dilate skeletal muscle arterioles in the presence of reduced oxygen tension. Pharmacol Rep. 2009; 61: 183–190.

## SUMMARY

### AGE RELATED ALTERATIONS OF ADRENORECEPTOR ACTIVITY IN ERYTHROCYTE MEMBRANE

Lomsadze G., Khetsuriani R., Arabuli M., Intskirveli N., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study was the investigation of age-related functional alterations of adrenoreceptors and the effect of agonist and antagonist drugs on age related adrenoreceptor activity in erythrocyte membrane. The impact of isopropanol and propanol on functional activity  $\beta$ -adrenergic receptors in red blood cell membrane were studied in 50 practically healthy men – volunteers. (I group - 75-89 years old, II group - 22-30 years old). The EPR signals S1 and S2 were registered in red blood cell membrane samples after incubation with isopropanol and propanol respectively. It was found that decreasing sensitivity (functional activity) of red blood cells membrane adrenoreceptors comes with aging ( $S1_{old} < S1_{young}$  by 22% and  $S2_{old} < S2_{young}$  by 25%). Progressive reduction sensitivity and/or reactivity of beta-adrenoreceptor may be induced by changing structural sensitivity, reducing their number, or depletion of intracellular ATP; it may involve in pathogenesis of age-related hypertension, heart failure, type II diabetes and other diseases, The findings suggests that the erythrocyte could be a new therapeutic marker in the treatment different diseases.

**Key words:** blood cells membrane, isopropanol, propanol, age-related hypertension.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН

Ломсадзе Г.О., Хецуриани Р.Г., Арабули М.Б., Инцкирвели Н.А., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Функциональная активность адренорецепторов играет значимую роль в развитии и направлении адаптационных реакций организма, они являются эффективными мишенями при лечении различных заболеваний.

Целью исследования явилось установление возраст-зависимых изменений активности адренорецепторов эритроцитарных мембран под действием их агонистов и антагонистов. Методом ЭПР исследовали влияние изопропанола и пропанола (доза - 0,01 мМ) на функциональную активность эритроцитов практически здоровых доноров мужского пола (I группа - 75-89 лет, II группа - 22-30 лет). Под действием изопропанола в ЭПР-спектрах эритроцитарных мембран регистрировался сигнал, а после инкубации с пропанолом – сигнал ЭПР S2, который характерен для активированного и инактивированного состояний адренорецепторов. Установлена чувствительность адренорецептора ( $S1_{ст} < S1_{мол}$  22% и  $S2_{ст} < S2_{мол}$  25%). Прогрессирующее уменьшение чувствительности и активности бета-адренорецепторов, по всей вероятности, связаны с их структурными изменениями, снижением их количества или с истощением внутриклеточного АТФ. Снижение чувствительности адренорецепторов может играть важную роль в патогенезе возрастной гипертензии, заболеваний сердца, диабета типа 2 и других патологий. Полученные результаты позволяют заключить, что эритроциты могут быть использованы в качестве маркера при оценке эффективности лечения различных заболеваний.

## რეზიუმე

ერიტროციტების მემბრანული ადრენორეცეპტორების ფუნქციური აქტივობის ასაკდამოკიდებული ცვლილებები

გ. ლომსაძე, რ. ხეცურიანი, მ. არაბული, ნ. ინცკირველი, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ადრენორეცეპტორების ფუნქციური აქტივობა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ორგანიზმში ადაპტაციური რეაქციების განვითარებაში და გამოსავლის ფრიად მნიშვნელოვანი მარკერია. ნაშრომის მიზანია – ერიტროციტების მემბრანული ადრენორეცეპტორების ფუნქციური აქტივობის ასაკდამოკიდებული ცვლილებების განსაზღვრა მათი აგონისტებისა და ანტაგონისტების ზემოქმედებით. ეპრ მეთოდის საშუალებით შესწავლილია იზოპროპანოლისა და პროპანოლის (დოზა - 0,01 მმ) ზემოქმედება 50 პრაქტიკულად ჯანმრთელი მამაკაცის (I ჯგუფი - 75-89 წწ; II ჯგუფი - 25-30 წწ.) ერიტროციტების მემბრანული ადრენორეცეპტორების ფუნქციურ აქტივობაზე. დადგინდა, რომ იზოპროპანოლის ზემოქმედებით რეგისტრირდება S1 ეპრ სიგნალი, რომელიც დამახასიათებელია ადრენორეცეპტორების აქტივირებულ მდგომარეობისათვის, ხოლო პროპანოლის ზემოქმედებით – S2 ეპრ სიგნალი, რაც



დამახასიათებელია ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული მდგომარეობისათვის. გამოვლინდა, რომ ერთროციტების მემბრანული ადრენორეცეპტორების მგრძობელობა მცირდება ასაკის მატებასთან ერთად ( $S1_{მობ} < S1_{ახალ} 22\%$ -ით.  $S2_{მობ} < S2_{ახალ} 25\%$ -ით). ბეტა-ადრენორეცეპტორების რეაქტიულობისა და მგრძობელობის პროგრესული დაქვეითება შეიძლება დაკავშირებული იყოს მათ სტრუქტურულ ცვლილებებთან, რადენობის

შემცირებასთან, ან ატფ-ის გამოლევასთან. აღნიშნულ ფაქტს, ავტორის ვარაუდით, მნიშვნელოვანი როლი მიენიჭება ასაკდაკავშირებული ჰიპერტენზიის, გულის დაზიანების, მე-2 ტიპის დიაბეტის და სხვა დაავადებების პათოგენეზში. მიღებული შედეგების საფუძველზე გამოტანილია დასკვნა, რომ ერთროციტები შეიძლება გამოყენებულ იქნას თერაპიული მარკერის როლში სხვადასხვა დაავადების მკურნალობის დროს.

---

## ASSOCIATION BETWEEN THE CYTOMEGALOVIRUS SEROPREVALENCE AND HEARING LOSS IN EARLY CHILDHOOD

Devdariani T., Gogberashvili K., Manjavidze N., Kamkamidze G.

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

Human cytomegalovirus (HCMV) is a member of the beta herpes virus family. Cytomegalovirus (CMV) is found universally throughout all geographic locations and socioeconomic groups, and infects between 50 to 85% in of adults in USA by the age of 40. According to other publications the seropositivity rate in the adult population is 60 to 100% [12,13]. This high rate possibly is due to the transmission of the virus through close interpersonal contact, breastfeeding, sexual contact, and spread among children. CMV is also the virus most frequently transmitted to a developing child before birth. The congenital transmission of HCMV is possible even when maternal immunity is present. CMV has been observed in infants born to mothers who were seropositive before pregnancy [3,5]. Vertical transmission occurs in around 30% of cases, but the fetus is not always affected.

Approximately 14% of the CMV infections are diagnosed at birth (symptomatic), while the remaining 86% are asymptomatic [12]. Although HCMV infection in healthy children and adults usually is asymptomatic, it is the leading cause of non-genetic sensorineural hearing loss (a type of hearing loss that is caused by deficits in the vestibulocochlear nerve, in the inner ear, or in the central processing centers of the brain) in developed countries [1,5,8,15]. Approximately 10% of cases develop cytomegalic inclusion diseases, with a 20–30% mortality rate [1]. Up to age 2, 10-15% of asymptomatic children develop neurological sequelae [2,7], such as sensorineural hearing loss, mental retardation, motor deficits, seizures and chorioretinitis.

The incidence of congenitally acquired HCMV in newborns ranges from 0.5 to 2.2% in developed countries [5,6,8,11], but this could be an underestimation, since reliable and national-level estimates are not available [8]. Up to 22% of neonates with hearing impairment are infected with HCMV [3,4,14].

The first report on the association between HCMV infection and hearing impairment dates from 1964 [10]. Since then, considerable efforts have been made to clarify the exact mechanism of causing hearing loss, but until now this question has not been resolved. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is a cause of sensorineural hearing loss (SNHL) in children, but the magnitude of its contribution is uncertain. Quantifying the impact of congenital CMV infection requires an evidence-based assessment using a standard case definition of hearing loss [8].

The pathogenesis of congenital CMV infection and the mechanisms of SNHL in children with this intrauterine infection have not been defined. The presence of microcephaly, seizures, abnormal tone, or chorioretinitis in the newborn period has been shown to predict cognitive and motor deficits. However, evidence of central nervous system involvement at birth in children with clinically apparent or symptomatic congenital CMV infection does not predict SNHL [4]. The amount of systemic CMV burden has been shown to correlate with the risk of CMV disease in immunocompromised hosts, including patients with acquired immunodeficiency syndrome and allograft recipients. In addition, a reduction in viral load with antiviral therapy

has been used effectively both to prevent and treat CMV disease in immunocompromised individuals [6,9,16].

Auditory disability has pernicious effects on the development of speech and on the total development of the child. The age of onset of a child's hearing impairment and the age at which the hearing impairment is diagnosed are crucial parameters for the further development of the child [2,18]. Intensive auditive stimulation of the cerebral cortex before the age of 6 months leads to significantly higher language abilities of the disabled children compared to those of children who do not receive a hearing aid until the age of 7 to 18 months [1,5,17]. For this reason, early detection of hearing problems, universal screening for hearing impairment in babies is very important, and this is one of the aims of the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) and the American Academy of Pediatrics. The JCIH guidelines strongly suggest screening before the age of 1 month, with audiological confirmation by 3 months of age in infants who fail the screening test and the initiation of intervention before the age of 6 months [10]. So, the identification the children at increased risk for SNHL in early stages of development, revealing the

factors promoting development of hearing problems in infancy will be crucial for early intervention and better outcome.

There are several publications about congenital CMV-related complications for neonates in Georgia, but there are no data about long term health consequences in children who are infected, but without symptoms at birth. The relationship between the virus burden and outcome in children with asymptomatic congenital CMV infection has not been defined.

This study was undertaken to determine the seroprevalence of CMV among preschool children with hearing loss.

**Material and methods.** A case-control study has been performed in Tbilisi, Digomi - Inclusive Education Centre for children with hearing loss. The study group included 15 children at age 3-6 years: 8 female and 7 male with different degrees of hearing loss. The control group included 30 healthy children of the same age without any complains or signs of hearing disabilities, which have been tested on TORCH infections for screening purposes.

Table. Characteristics of children with hearing loss and control group

Characteristics	Children with hearing loss (n=15)	Control group children (n=30)
Age	3-6 years	3-6 years
Sex:		
Male	7	15
Female	8	15
Age at first diagnosis of hearing impairment	1-3 years	-
Prematurity	3	8
Race	Georgian	Georgian
Family history for hearing loss	None	None
Maternal health state during pregnancy:		
Viral infection	1 (measles)	3 (upper respiratory tract infection)
Children health status (congenital):		
Congenital heart disease	1	Negative
Autistic disorders	1	"
Cerebral palsy	1	"
Epilepsy	1	"
Use of antibiotics	8	18
Abnormalities documented at consultations:		
Oculist (visual impairment)	1	-
Audiologist (different degrees of hearing impairment)	15	-
Psychologist (impaired cognitive development because of hearing problem)	15	-
Serology:		
IgG +	14 (93.3 %)	14 (46.7%)
IgM +	1	-

Detection of CMV specific IgG and IgM antibodies was performed for evaluating the CMV infection status and/or immunity to CMV (past CMV infection). The serum samples from all subjects were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

*Statistics.* Comparison of study and control groups has been performed by chi-square method with Yates correction and Fisher's exact test.

**Results and their discussion.** CMV specific IgG antibodies were positive in 14 (93.3%) of 15 patients with hearing loss and 14 (46.7%) of 30 children from the control group. CMV specific IgM antibodies were detected only in 1 patient from the study group and in none from the control. The difference between groups was statistically significant (Chi-square with Yates correction = 7.39,  $p=0.0066$ , Fisher's exact method  $p=0.0029$ ).

So, the CMV seropositivity was significantly higher (almost two times higher) among children with hearing loss in comparison with the children without any signs of hearing disabilities.

In this study, we have evaluated children with and without hearing impairments during infancy and the level of CMV specific IgG and IgM antibodies in the blood. CMV burden has been shown to be associated with the development of nongenetic sensorineural hearing loss.

In other studies it was shown that children with asymptomatic congenital CMV infection with higher amounts of infectious CMV in urine and CMV DNA in PB during early infancy were more likely to have SNHL [4]. The demonstration that the risk of hearing loss increases when subjects are grouped according to increasing virus burden breakpoints suggests the role of virus burden and viral replication in the pathogenesis of congenital CMV infection. The exact role of virus burden in the pathogenesis of SNHL (in particular, delayed onset hearing loss, progressive hearing loss, or both) will need to be defined in future prospective studies that include a large number of children with congenital CMV infection with sufficient follow-up [3,4].

Because most children with congenital CMV infection develop normally without any sequelae, the ability to identify children at risk for SNHL in early life can lead to a better use of resources by targeting these children for closer monitoring and intervention. Early identification of at-risk children will be crucial for the evaluation of future antiviral therapies to prevent or reduce the incidence of CMV-related hearing loss.

In conclusion, early identification of children with CMV infection in early stages of development, as they are in increased risk for development the SNHL, is very important for early intervention and better outcome.

## REFERENCES

1. Barbi M., Binda S. Caroppo U. Ambrosetti C. Corbetta P. Sergi. 2003. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(1):39-42.
2. Barbi, M., S. Binda, S. Caroppo, and V. Primache. 2006. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol.* 2006; 35(2):206-9.
3. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 2001; 344(18):1366-71.
4. Boppana SB., Fowler KB., Pass DF., Rivera LB., Bradford RD., Lakeman FD., Britt AJ., Congenital Cytomegalovirus Infection: Association Between Virus Burden in Infancy and Hearing Loss. *J Pediatr* 2005; 146:817-23.
5. Bradford, R. D., G. Cloud, A. D. Lakeman, S. Boppana, D. W. Kimberlin, R. Jacobs, G. Demmler, P. Sanchez, W. Britt, S. J. Soong, R. J. Whitley, et al. 2005. Detection of cytomegalovirus (HCMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital HCMV infection involving the central nervous system. *J Infect Dis.* 2005; 191(2):227-33.
6. Coll O, Benoist G, Ville Y, Weisman LE, Botet F, Anceschi MM, Greenough A, Gibbs RS, Carbonell-Estrany X; WAPM Perinatal Infections Working Group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009; 37(5):433-45.
7. Dollard S.D., Grosse S.C., Ross D.S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007; 17(5):355-63.
8. Grosse S.D., Ross D.S., Dollard S.C. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008; 41(2):57-62.
9. Hamele M, Flanagan R, Loomis CA, Stevens T, Fairchok MP. Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(1):84-6.
10. Jannick Verbeeck, Erwin Van Kerschaver, Elke Wollants, Kurt Beuselinck, Luc Stappaerts, and Marc Van Ranst. Detection of Perinatal Cytomegalovirus Infection and Sensorineural Hearing Loss in Belgian Infants by Measurement of Automated Auditory Brainstem Response. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(11): 3564-3568.
11. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007; 17(4):253-76.
12. Milewska-Bobula B, Lipka B. Congenital cytomegalovirus - advances in diagnosis and therapy. *Przegl Epidemiol.* 2009; 63(1):79-83.
13. Mocarski E.S., Courcelle C.T. Cytomegaloviruses and their replication. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields virology*, 4th ed., vol. 2. Lippincott Williams

- & Wilkins, Philadelphia, PA: 2001; 2629-2673.
14. Nance W.E., Lim B.G., Dodson K.M. 2006. Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for prelingual hearing loss. *J Clin Virol.* 2006; 35(2):221-5.
15. Pass R.F. Cytomegalovirus In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields virology*, 4th ed., vol. 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA: 2001; 2675-2705.
16. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15:680-715.
17. Sokol, J., and M. Hyde. 2002. Hearing screening. *Pediatr Rev.* 2002; 23(5):155-62.

## SUMMARY

### ASSOCIATION BETWEEN THE CYTOMEGALOVIRUS SEROPREVALENCE AND HEARING LOSS IN EARLY CHILDHOOD

**Devdariani T., Gogberashvili K., Manjavidze N., Kamkamidze G.**

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

This study was designed to evaluate the association between the seroprevalence of CMV with the hearing loss among preschool children.

A case-control study has been performed in Tbilisi, Digomi Inclusive Education Centre for children with hearing loss. The cohort of 15 children with SNHL was studied for HCMV specific IgG and IgM antibodies concentration in the blood. The control group consisted of 30 healthy children of the same age without any hearing abnormalities which have been tested on TORCH infections for screening purposes. The serum samples from all subjects were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Comparison of seroprevalence rates for the study and control groups has been performed by Fisher's exact test.

Seropositivity was almost two times higher among children with hearing loss in comparison with the children without any signs of hearing disabilities. CMV specific IgG antibodies were positive in 14 (93,3%) of 15 patients from the study group and in 14 (46.7%) of 30 children from the control group ( $p=0.003$ ).

Thus, CMV burden has been shown to be associated with the development of nongenetic sensorineural hearing loss.

Early identification of children with CMV burden in early stages of development, as they are in increased risk for development the SNHL, is very important for early intervention and better outcome.

**Key words:** CMV infection, children, hearing loss, HCMV specific IgG and IgM antibodies, CMV burden.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НОСИТЕЛЬСТВОМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА И НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ПОТЕРЕЙ СЛУХА СРЕДИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

**Девдариани Т.А., Гогберашвили К.Я., Манжavidze Н.Ш., Камкамидзе Г.К.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Целью исследования явилось определение ассоциации между серопревалентностью цитомегаловируса и развитием нейросенсорной потери слуха среди детей дошкольного возраста.

Исследование было проведено в Дигомском детском доме инклюзивного обучения для детей с потерей слуха (Тбилиси). Основную группу составили 15 детей в возрасте от 3 до 6 лет. В контрольную группу были включены 30 здоровых детей того же возраста без каких-либо нарушений со стороны слуха у которых проводился скрининг на TORCH инфекции. У всех детей были проведены исследования крови на содержание цитомегаловируса (ЦМВ) специфических иммуноглобулинов G и M иммуноферментным методом (ELISA).

В результате проведенных исследований установлено, что носительство ЦМВ было вдвое больше среди детей с нейросенсорной потерей слуха. Специфические антитела против человеческого ЦМВ были выявлены у 93,3% детей основной группы. В контрольной группе антицитомегаловирусные антитела присутствовали у 46,7% детей. Различия были статистически достоверны ( $p=0.003$ ).

Раннее выявление вирусносительства и мониторинг слуха может улучшить течение и исход заболевания.

## რეზიუმე

კავშირი ციტომეგალოვირუსის მტარებლობასა და სმენის დაქვეითებას შორის სკოლამდელი ასაკის ბავშვებში.

თ. დევდარიანი, ქ. გოგბერაშვილი, ნ. მანჯავიძე, გ. კამკამიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შრომის მიზანს წარმოადგენდა ციტომეგალოვირუსის მტარებლობასა და ადრეული ასაკიდან

სმენის დაქვეითებას შორის ასოციაციის დადგენა სკოლამდელი ასაკის ბავშვებში.

კვლევა ჩატარებულ იქნა დიდმის ინკლუზიური სწავლების სმენადაქვეითებულ ბავშვთა სახლში. საკვლევი კოჰორტა შეადგინა 3-6 წლამდე ასაკის 15 ბავშვს სხვადასხვა ხარისხის სმენის დაქვეითებით. საკონტროლო ჯგუფი შეირჩა შემთხვევითი შერჩევის მეთოდით იგივე ასაკის ბავშვებისაგან, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ სკრინინგი თანდაყოლილ ინფექციებზე და არ აღენიშნებოდათ სმენის დაქვეითება. შერჩეული ბავშვების სისხლი გამოკვლეულ იქნა ციტომეგალოვირუსის მიმართ სპეციფიურ IgG და IgM ანტისხეულების შემცველობაზე იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA).

ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ სენსორული სმენის დაქვეითების მქონე ბავშვებში ციტომეგალოვირუსის მტარებლობა 2-ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე ბავშვებში, რომელთაც არ აღენიშნებათ სმენის დაქვეითება. ციტომეგალოვირუსის მიმართ სპეციფიური ანტისხეულების არსებობა დაუდგინდა საკვლევი ჯგუფის ბავშვების 93.3% და საკონტროლო ჯგუფის ბავშვების 46.7%. მიღებული განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა ( $p=0.003$ ).

ციტომეგალოვირუსის მტარებლობის ადრეული გამოვლენა და ადრეული ინტერვენცია მნიშვნელოვანია სმენადაქვეითების ადრეული გამოვლენისა და დროული მკურნალობისათვის.

---

## ВЛИЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АХТАЛЬСКОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ВОЛН МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТДИСКЭТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Дохнадзе Т.Дж.

*Тбилисский бальнеологический курорт - Научно-практический центр курортологии, физиотерапии, реабилитации и лечебного туризма Грузии*

Согласно единичным данным, приводимым в литературе [8,9,18], возникновение постдискэтомического синдрома связано с развитием хронического асептического воспалительного процесса в прооперированном по поводу межпозвонковой грыжи очаге.

Указанный процесс должен вызывать патологическую реакцию со стороны всего организма.

Однако, по сей день, в литературе отсутствуют данные о биохимических показателях, свидетельствующих о наличии воспалительного процесса при постдискэтомическом синдроме. Нет и данных о состоянии гипофизарно-адреналовой системы, глюкокортикоидной функции коры надпочечников, кальциевого обмена, антиоксидантной защиты организма и перекисного окисления липидов при указанном патологическом состоянии.

Не изучено и влияние Ахтальской лечебной грязи и электромагнитного излучения волн миллиметрового диапазона на показатели, характеризующие воспалительный процесс, состояние гипофизарно-адреналовой системы, глюкокортикоидную функцию коры надпо-

чечников, кальциевый обмен, систему антиоксидантной защиты и перекисное окисление липидов.

**Материал и методы.** Обследовано 62 больных с постдискэтомическим синдромом, развившимся после операции по поводу грыжи межпозвонкового диска в поясничном отделе позвоночника в возрасте от 20 до 62 лет.

До и после лечения, по утрам, натощак, изучалось: содержание «С»-реактивного белка, гаптоглобина, серогликоидов, общего и ионизированного кальция в сыворотке крови; суточная экстракция адреналина и норадреналина с мочой; содержание адренкортикотропного гормона, кортизола и малонового диальдегида в плазме крови; антиокислительная активность плазмы крови.

Содержание «С»-реактивного белка определялось в реакции агглютинации с латексом, с помощью коммерческого набора «Humatex CRP» фирмы «Human Gesellschaft fur Biochemica und Medicine mbH» (Германия), гаптоглобина - по методу Каринеку в модификации Н.И. Панченко с соавторами, серогликоидов – турбидиметрическим способом, общего кальция-титрационным методом Тисдаля-Крамера, ионизиро-

ванного кальция – способом ионоселективного анализа с помощью автоанализатора «Syndchrom ELISE» фирмы Beckman (США), а суточная экскреция адреналина и норадреналина с мочой - по методу Э.М. Матлиной и Э.М. Киселевой с соавт. (1965). Содержание адренокортикотропного гормона изучалось радиоиммунологическим способом с использованием коммерческого набора «АСТНК» фирмы «CIS Internationale» (Франция), кортизола – радиоиммунологическим способом с использованием коммерческого набора «SPAC Kortisol» фирмы «Buk Mallinrodt» (Германия), малонового диальдегида – по методу N. Jagi в модификации M. Ishihara (1978), антиокислительная активность плазмы крови – величиной торможения перекисления липидов суспензией липопротеинов желтка куриных яиц.

Методики определения содержания «С»-реактивного белка, гаптоглобина, серогликоидов, общего и ионизированного кальция в сыворотке крови, суточной экскреции адреналина и норадреналина с мочой были заимствованы из соответствующих руководств по биохимическим методам исследования [1,11].

При определении количества адренокортикотропного гормона и кортизола в плазме крови, были использованы рекомендации Г.А. Ткачевой, М.И. Балаболкина и др. [19].

Методика определения малонового диальдегида в плазме крови была заимствована из работы М.С. Гончаренко и А.М. Латиновой [4], а антиокислительной активности плазмы крови – из статьи Г.И. Клебанова и И.В. Бабенковой с соавт. [16].

За нормы содержания гаптоглобина и серогликоидов в сыворотке крови, адренокортикотропного гормона, кортизола и малонового диальдегида в плазме крови, антиокислительной активности плазмы крови были приняты величины соответствующих показателей, установленные по вышеуказанным методикам в НИИ курортологии, физиотерапии и реабилитации Грузии и в его Цхалтубском филиале на 25 практически здоровых лицах (11 женщин и 14 мужчин), в возрасте от 20 до 62 лет [14,22].

У 25 практически здоровых лиц (11 женщин и 14 мужчин), в том же возрасте, нами, с использованием вышеуказанных методов исследования, были определены нормы содержания «С»-реактивного белка, общего и ионизированного кальция в сыворотке крови и экскреции с мочой адреналина и норадреналина.

Цифровые величины изученных биохимических данных обрабатывались статистически на компьютере «Philips» (Тайвань) с использованием программы STATISTIKA, Version 6,0.

Достоверность сдвигов (р) определялась по таблице Стьюдента на основании сравнения полученных

значений критериев достоверности изменений (t) с количеством наблюдений (n) [3].

Методика медицинской реабилитации больных с пост-дискэктомическим синдромом заключалась в приеме ими 14-15 аппликаций из Ахтальской лечебной грязи и 14-15 процедур воздействия электромагнитным излучением волн миллиметрового диапазона. Процедуры назначались ежедневно, кроме воскресных дней.

Интервал между проведением процедур составлял 5-6 часов. Обычно, утром использовалась грязевая аппликация, а во второй половине дня применялось электромагнитное излучение волн миллиметрового диапазона.

При проведении грязевой процедуры, больным смазывали всю поясницу и пораженную конечность (или пораженные конечности) подогретой до 37-38°C Ахтальской лечебной грязью в виде «брюк» или «полубрюк». Затем эти места покрывали целлофаном и обертывали фланелью. Длительность процедуры составляла 30-40 минут.

После проведения процедуры, больные смывали лечебную грязь в душе теплой водой (температура воды - 36-37°C) без мочалки и мыла в течение 3-4 минут, затем вытирались досуха и отдыхали, лежа на кушетке в комнате отдыха 20-30 минут.

Для воздействия электромагнитным излучением волн миллиметрового диапазона использовался аппарат «КВЧ-НД» производства ЗАО «Милта» (НПО космического приборостроения, Россия) и излучатель, генерирующий волны частотой 53,57 ГГц (длина волны - 5,6 мм).

При проведении процедуры, плотность потока энергии излучения составляла 10 мВт/см<sup>2</sup>.

Во время процедуры облучали очаг, прооперированный по поводу грыжи межпозвонкового диска, широкую мышцу спины и мышцы пораженной нижней конечности (или пораженных конечностей). В основном, это были: передняя большеберцовая мышца, общий и короткий разгибатель пальцев стопы, двуглавая и четырехглавая мышцы бедра. У больных с нарушениями тазовых функций облучали также область мочевого пузыря.

Продолжительность воздействия на каждую зону облучения составляла 5 минут. При поражении одной конечности общая продолжительность процедуры была 40-45 минут, а при поражении обеих конечностей - 65-70 минут.

При определении количества назначаемых процедур, их продолжительности и плотности потока энергии излучения нами были использованы критерии, рекомендованные в литературе [10,20].

Таблица. Влияние медицинской реабилитации с использованием Ахтальской лечебной грязи и электромагнитного излучения волн миллиметрового диапазона на биохимические показатели у больных с постдиссектомическим синдромом

Биохимические показатели		Величины показателей	
Содержание «С»-реактивного белка в сыворотке крови, МЕ/мл (N-1,5-5,2 МЕ/мл; 2,972 МЕ/мл)	n		62
	M±m	До реабил.	9,402±0,116
		После реабил.	5,977±0,173
	t		16,453
p		<0,001	
Содержание гаптоглобина в сыворотке крови, г/л (N-1,4-2,4 г/л; 1,812 г/л ±0,052 г/л)	n		62
	M±m	До реабил.	2,863±0,0246
		После реабил.	2,185±0,044
	t		14,217
p		<0,001	
Содержание серогликоидов в сыворотке крови, (у.е.) (N - 0,16-0,19 у.е.; 0,17 у.е.±0,02 у.е.)	n		62
	M±m	До реабил.	0,241±0,0,002
		После реабил.	0,192±0,003
	t		13,429
p		<0,001	
Общее количество кальция в сыворотке крови, ммоль/л (N-2,4-2,8 ммоль/л; 2,580 ммоль/л ±0,29 ммоль/л)	n		62
	M±m	До реабил.	3,120±0,0,053
		После реабил.	2,145±0,058
	t		12,441
p		<0,001	
Содержание ионизированного кальция в сыворотке крови, ммоль/л (N-1,16-1,28 ммоль/л; 1,204 ммоль/л±0,061 ммоль/л)	n		62
	M±m	До реабил.	1,863±0,021
		После реабил.	1,357±0,031
	t		13,483
p		<0,001	
Суточная экскреция адреналина с мочой, нмоль/сутки; (N – 24,06-49,24 нмоль/сутки; 35,28 нмоль/сутки ±1,52 нмоль/сутки)	n		62
	M±m	До реабил.	31,534±0,422
		После реабил.	45,884±0,485
	t		22,330
p		0,001	
Суточная экскреция норадrenalина с мочой, нмоль/сутки; (N-45,24-100,36 нмоль/сутки; 62,86 нмоль/сутки ±3,70 нмоль/сутки)	n		62
	M±m	До реабил.	52,508±0,853
		После реабил.	84,98±0,713
	t		29,222
p		0,001	
Содержание адренкортикотропного гормона в плазме крови, пг/мл (N – 13,26-40,45 пг/мл; 28,862 пг/мл±1,97 пг/мл)	n		62
	M±m	До реабил.	19,871±0,241
		После реабил.	26,762±0,455
	t		13,383
p		0,001	
Содержание кортизола в плазме крови, нмоль/л (N – 182-426 нмоль/л; 322,496 нмоль/л ±14,124 нмоль/л)	n		62
	M±m	До реабил.	264,156±3,194
		После реабил.	355,713±6,031
	t		13,415
p		0,001	

<p>Антиокислительная активность плазмы крови, % (N -47,4-53,7%; 51,832%±0,303%)</p>	n		62
	M±m	До реабил.	38,456±0,239
		После реабил.	47,575±0,371
	t		20,675
	p		<0,001
<p>Содержание малонового диальдегида в плазме крови, ммоль/л (N -0,18-1,16 ммоль/л; 0,946 ммоль/л±0,014 ммоль/л)</p>	n		62
	M±m	До реабил.	1,768±0,019
		После реабил.	1,120±0,028
	t		19,255
	p		<0,001

**Результаты и их обсуждение.** Проведенными исследованиями установлено, что у больных с постдискектомическим синдромом отмечается повышение содержания «С»-реактивного белка, гаптоглобина и серогликоидов в сыворотке крови, что, по данным литературы [5,15,17,23], указывает на наличие воспалительного процесса при указанном патологическом состоянии.

Содержание адренкортикотропного гормона и кортизола в плазме крови также, как и суточная экскреция с мочой адреналина и норадреналина была в пределах нижних границ нормы.

Показатели общего и ионизированного кальция в сыворотке крови были повышены.

До проведения медицинской реабилитации у больных с постдискектомическим синдромом отмечалось также угнетение системы антиоксидантной защиты организма и усиление перекисного окисления липидов. Указанный процесс проявлялся снижением антиокислительной активности плазмы крови и повышением содержания малонового диальдегида в плазме крови.

Медицинская реабилитация с использованием Ахтальской лечебной грязи и электромагнитного излучения волн миллиметрового диапазона вызвала у больных с постдискектомическим синдромом ослабление, вплоть до исчезновения, воспалительного процесса; активацию симпатико-адреналовой системы; усиление адренкортикотропной функции гипофиза, глюкокортикоидной функции коры надпочечников и антиоксидантной защиты организма; подавляюще действовала на перекисное окисление липидов и кальциевый обмен. Указанные положительные сдвиги проявлялись снижением содержания «С»-реактивного белка в сыворотке крови, гаптоглобина, серогликоидов общего и ионизированного кальция; увеличением антиокислительной активности плазмы крови; повышением, до верхних границ нормы, суточной экскреции адреналина и нор-адреналина, количества адренкортикотропного гормона и кортизола в плазме крови и уменьшением в ней содержания малонового диальдегида.

Показатели влияния медицинской реабилитации с использованием Ахтальской лечебной грязи и электро-

магнитного излучения волн миллиметрового диапазона на биохимические показатели у больных постдискектомическим синдромом представлены в таблице.

Результаты наших исследований и интерпретация аналогичных данных в литературе [2,6,7,12,13,21,24-26] позволяют объяснить изменения биохимических показателей у больных с постдискектомическим синдромом, прошедших медицинскую реабилитацию с использованием Ахтальской лечебной грязи и электромагнитного излучения волн миллиметрового диапазона следующим образом:

указанная реабилитация вызывает стимуляцию симпатико-адреналовой системы, что, в свою очередь, активирует адренкортикотропную функцию гипофиза. Эти процессы проявляются повышением, до верхних границ нормы, суточной экскреции с мочой адреналина и норадреналина и содержания адренкортикотропного гормона в плазме крови.

Усиление адренкортикотропной функции гипофиза оказывает стимулирующее действие на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников, что сопровождается явным увеличением (до верхних границ нормы) кортизола в плазме крови.

Повышение кортизола в плазме крови влечет за собой ослабление, вплоть до исчезновения, воспалительного процесса в очаге, прооперированном по поводу грыжи межпозвонкового диска. Это проявляется явным снижением содержания «С»-реактивного белка, гаптоглобина и серогликоидов в сыворотке крови.

Ослабление, вплоть до исчезновения, воспалительного процесса в очаге, прооперированном по поводу грыжи межпозвонкового диска, нормализующе действует на показатели кальциевого обмена и систему антиоксидантной защиты организма. Этот положительный процесс проявляется уменьшением содержания общего и ионизированного кальция в сыворотке крови и повышением антиокислительной плазмы крови у больных с постдискектомическим синдромом, прошедших медицинскую реабилитацию с использованием Ахтальской лечебной грязи и электромагнитного излучения волн миллиметрового диапазона.



Вызванное указанной реабилитацией ослабление, вплоть до исчезновения, воспалительного процесса в прооперированном по поводу межпозвонковой грыжи очаге и усиление системы антиоксидантной системы защиты организма угнетают процессы перекисного окисления липидов, что сопровождается уменьшением содержания малонового диальдегида в плазме крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.В. Биохимическая химия. М.: Медицина; 1998: 704.
2. Васильев А.П., Стрельцов Н.Н. О возможном механизме гипотензивного эффекта лазерного излучения у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией. *Вопр. курорт., физиот. и ЛФК* 2001; 1: 17-20.
3. Власов Н.И. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина; 1998: 256.
4. Гончаренко М.С., Латинова М.А. Метод оценки перекисного окисления липидов. *Лаб. дело.* 1985; 1: 60-61.
5. Гордиенко В.Б. Лабораторные методы исследования. Руководство по внутренним болезням. Болезни органов дыхания. М.: Медицина; 2000: 93-104.
6. Гордиенко Э.О. Применение пародонтальной повязки «Профинар» в комплексном лечении генерализованного пародонтита: Автореф. дисс... канд. мед. наук. Одесса: 2003; 20.
7. Горчакова Г.А. Пелоидотерапия. Медицинская реабилитация. Том I. Пермь: И-ПК «Звезда»; 1998: 166-193.
8. Исаева Н.В., Булыгин Г.В., Дралюк М.Г. Роль иммунных механизмов в развитии послеоперационного эпидурального фиброза. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2010; 1: 78-81.
9. Исаева Н.В., Дралюк М.Г. Современный взгляд на клиническое значение эпидурального фиброза после поясничных дискэктомий. *Хирургия позвоночника* 2010; 1: 38-45.
10. Истомина И.С. Крайне высокочастотная терапия (КВЧ-Терапия). Техника и методика физиотерапевтических процедур. Справочник. М.: Медицина; 2003: 192-203.
11. Камышников С.А. Справочник по клинико-биохимической лаборатории. Вып. 2.; Том. 2; Минск: Беларусь, 2000: 463.
12. Кандауришвили Н.Н. Влияние электрофореза микроэлементов (Zn, Li, Mg) на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников и эффективность его применения при бронхиальной астме: Автореф. дисс... канд. мед. наук. Тб.: 1997; 18.
13. Комарова Л.А., Егорова Г.И. Сочетанные методы аппаратной физиотерапии и бальнеолечения. СПб.: Питер; 1994: 292.
14. Кутателадзе Н.С. Влияние комплексного лечения с использованием электрофореза цинка и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона на биохимические показатели у больных хроническим пародонтитом. *Вопросы теоретической и клинической медицины.* Ереван 2008; – Т.ХI; 4 (52): 41-44.
15. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. *Лаб. дело* 1988; 5: 59-62.
16. Мшвидобадзе К., Нануашвили А. Диагностическое значение «С»-реактивного белка при сепсисе *Известия АН Грузия. Биол. серия А.*, 2005; 2 (31): 217-221 (на груз. яз.).
17. Полешиков И.Ю. Сравнительная эффективность противовоспалительного и гипосенсибилизирующего действия некоторых методов иммунотерапии при аллергических ринитах. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Воронеж: 2008; 19.
18. Святогор М.В. Нервно-психические расстройства у больных с болевыми синдромами пояснично-крестцовой локализации и их динамика при восстановительной терапии: Автореф. дисс... канд. мед. наук. Иваново: 2007; 23.
19. Ткачева Г.А., Балаболкин М.И., Ларичева И.П. Радиоиммунохимические методы исследования. Справочник. - М.: Медицина, 1983: 192.
20. Улащик В.С., Лукомский И.В. Общая физиотерапия. – Минск: Интерпрессервис – Книжный дом; 2003: 512.
21. Хинц Р. Болезни адреногипофиза и задержка роста (пер. с англ.). *Эндокринология.* – М.: Практика; 1999: 151-159.
22. Циклаури Ш.В. Влияние лечения интраназальным электрофорезом ванадия на биохимические данные у больных аллергическим ринитом. *Georgian Medical News. Tbilisi-New York* 2009; N10 (175): 45-50.
23. Boll J.G. *The blood.* Philadelphia: Saunders Company; 1997: 306.
24. Ganguly A. *The adrenal gland.* - Norwalk. – Connecticut: Appleton Century Crofts; 2006: 356.
25. Keller W.L. *Endocrinology.* – Oxford: Oxford University Press; 2002: 540.
26. Zimmerman R.A. *Textbook of Endocrinology.* - London: Champan and Hall; 2008: 716.

## SUMMARY

### THE EFFECT OF REHABILITATION WITH THERAPEUTIC AKHTALA MUDS AND ELECTROMAGNETIC RADIATION OF MILLIMETER RANGE ON BIOCHEMICAL INDICES IN PATIENTS WITH POST DISCECTOMY SYNDROME

#### Dokhnadze T.

*Tbilisi Balneologic Resort – Scientific and Practical Centre of Health Resort Managing, Physiotherapy, Rehabilitation and Medicinal Tourism of Georgia*

The impact of therapeutic Akhtala muds and electromagnetic radiation of millimeter range on biochemical indices in patients with post discectomy syndrome has been investigated. The research showed that medical rehabilitation with Akhtala medical muds and electromagnetic radiation of millimeter range stimulates sympathetic-adrenal system,

adrenocorticotrophic function of the hypophysis and glucocorticoid function of adrenal cortex, induces a weakening/removal of an inflammatory process in the operated area, enhances antioxidant defense of the organism, oppresses calcium metabolism and peroxide oxidation of lipids. The noted positive process was manifested in the increase up to upper limit of the norm of daily excretion of adrenalin and noradrenalin, the content of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in blood plasma and in the decrease of the amount of malonic dialdehyde in it, also in the increase of antioxidative activity of blood plasma, in the decrease of the content of «C»-reactive protein, haptoglobin, seroglycoids, common and ionic calcium in blood serum.

**Key words:** medical rehabilitation, post diskectomy syndrom, Akhtala medical mud, electromagnetic radiation of millimeter range, blood biochemical indices.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АХТАЛЬСКОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ВОЛН МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТДИСКЭТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Дохнадзе Т.Дж.

*Тбилисский бальнеологический курорт - Научно-практический центр курортологии, физиотерапии, реабилитации и лечебного туризма Грузии*

Проведенными исследованиями установлено, что медицинская реабилитация с использованием Ахтальской лечебной грязи и электромагнитного излучения волн миллиметрового диапазона вызывает у больных с постдискэтомическим синдромом стимуляцию симпатико-адреналовой системы, аденокортикотропной функции гипофиза и глюкокортикоидной функции коры надпочечников; ослабляет, вплоть до исчезновения, воспалительный процесс в прооперированном очаге; усиливает антиоксидантную защиту организма; угнетает кальциевый обмен и перекисное окисление липидов. Указанный положительный процесс проявляется увеличением, до верхних границ нормы, суточной экскреции адреналина и норадреналина, содержания адренокор-

тикотропного гормона и кортизола в плазме крови и снижением в ней количества малонового диальдегида; повышением антиокислительной активности плазмы крови; уменьшением в сыворотке крови содержания «С»-реактивного белка, гаптоглобина, серогликоидов, общего и ионизированного кальция.

## რეზიუმე

ახტალის სამკურნალო ტალახის და მილიმეტრული დიაპაზონის ტალღების ელექტრომაგნიტური გამოსხივების გამოყენებით ჩატარებული სამედიცინო რეაბილიტაციის ზეგავლენა პოსტდისკეტომიური სინდრომის მქონე ავადმყოფთა ბიოქიმიურ მაჩვენებლებზე

თ. დოხნაძე

თბილისის ბალნეოლოგიური კურორტი - საქართველოს კურორტოლოგიის, ფიზიოთერაპიის, რეაბილიტაციისა და სამკურნალო ტურიზმის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი

კვლევებით დადგენილია, რომ ახტალის სამკურნალო ტალახის და მილიმეტრული დიაპაზონის ტალღების ელექტრომაგნიტური გამოსხივების გამოყენებით ჩატარებული სამედიცინო რეაბილიტაცია პოსტდისკეტომიური სინდრომის მქონე ავადმყოფებში იწვევს სიმპათიკო-ადრენალური სისტემის, ჰიპოფიზის ადრენოკორტიკოტროპული და თირკმელზედა ჯირკვლების ქერქის გლუკოკორტიკოიდული ფუნქციების სტიმულაციას; ასუსტებს (სრულ გაქრობამდე) ანთებით პროცესს ხერხემლის იმ კერაში, სადაც ჩატარებული იყო ოპერაცია; აძლიერებს ორგანიზმის ანტიოქსიდანტურ დაცვას; თრგუნავს კალციუმის ცვლას და ლიპიდების ზეჟანგურ ჟანგვას. აღნიშნული დადებითი პროცესი ვლინდება ადრენალინისა და ნორადრენალინის დღეღამური ექსკრეციის, ხოლო სისხლის პლაზმაში ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის და კორტიზოლის შემცველობის მატებით (ნორმის ზედა საზღვრებამდე). მაღონის დიალდეჰიდის რაოდენობა სისხლის პლაზმაში მცირდება, ხოლო პლაზმის ანტიჟანგვითი აქტივობა მატულობს. სისხლის შრატში აღინიშნება «C»-რეაქტიული ცილის, ჰაპტოგლობინის, სეროვლიკოიდების, საერთო და იონიზირებული კალციუმის შემცველობის შემცირება.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕПАТОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ЛЕГАЛОН (ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ)

Квиташвили М.А.

*Научно-практический центр инфекционной патологии, СПИДа и клинической иммунологии, Тбилиси, Грузия*

Среди вирусных заболеваний В, С и D гепатиты по сей день являются нерешенными проблемами современной медицины ввиду широкого их распространения, тенденции к росту заболеваемости, клинических особенностей, частоты хронических форм и, что самое главное, необратимых, опасных для жизни осложнений.

Гепатит В в несколько тысяч раз превышает чуму 20 века. По данным ВОЗ, 1/3 часть населения инфицирована вирусом гепатита В; более того - 350 млн. являются «вирусоносителями». Во всем мире число больных гепатитом С составляет 400 млн. В Грузии 6,7% населения инфицировано этим вирусом, особенно высок этот показатель среди наркоманов - 80% [1,22,24].

В лечении указанных заболеваний большое внимание уделяется как этиотропному, так и патогенетическому лечению; одним из представителей последнего является невоспроизведенный препарат, хорошо апробированный гепатотропный препарат Легалон (Legalon), эталонный силимарин, стандартизированный экстракт Росторопши пятнистой (*Silybum Marianum*), который был разработан в Европе компанией Rottapharm/Madaus. Стандартизация проведена по силимарину: в препарате должно содержаться 70% силимарина.

Силимарин представляет собой смесь изомерных 3-флавонолигнанов, выделенных впервые в 1968 году. Молекулярная формула - C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>, молекулярная масса - 482,85. Основные изомерные формы силимарина: силибин (силибинин), силикрестин и силидианин. Имеются и другие флавонолигнаны, однако силибин является биологически наиболее активным компонентом, в силу своих гепатопротекторных свойств.

«Гепатотропные препараты - это фармакотерапевтическая группа разнородных лекарственных средств (ЛС), которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов» [2].

Требования, представляемые к гепатотропному лекарственному средству:

- 1) высокая абсорбция;
- 2) эффект «первого прохождения» через печень;
- 3) способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их;
- 4) противовоспалительный эффект;
- 5) антифибротические свойства;

- 6) стимуляция регенерации печени;
- 7) естественный метаболизм при патологии печени;
- 8) экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- 9) отсутствие токсичности.

Легалон, как гепатотропный препарат, применяется в Грузии с в 70-80-ых годов по сей день как эффективный медикамент, сохранил свою значимость не только в нашей стране, но и во всем мире.

На фармацевтический рынок Грузии Легалон снова вернулся летом 2010 года и компания-производитель Rottapharm/Madaus активно сотрудничает с ведущими инфекционистами-гепатологами и гастроэнтерологами нашей страны; регулярно проводятся научные конференции, семинары, коллаквиумы.

17 мая 2011 года фармацевтическая компания Rottapharm/Madaus организовала в Тбилиси Международную конференцию с участием специалистов Украины, России, Швейцарии. На конференции рассматривались следующие вопросы: «Международное признание силимарина», «Патогенетическое обоснование клинической эффективности эталонного силимарина Легалон, основанное на современных исследованиях».

В представленных докладах четко прослеживалось, что одной из наиболее значимых проблем для исследователей силимарина является неодинаковый состав лекарственных препаратов расторопши. Известно, что эффективность и безопасность силимарина в значительной степени зависит от соотношения действующих компонентов. Именно их фармакокинетика определяет клинические эффекты, являющиеся предметом интереса исследователей, в частности, фармакокинетические различия являются причиной разноречивых выводов авторитетных клиницистов об эффективности силимарина в той или иной ситуации [3].

Обсуждались способы, используемые производителями для повышения биодоступности силибинина, и методики определения силибинина в лекарственном препарате. Запатентованный фирмой Rottapharm/Madaus метод совместной преципитации повышает биодоступность силимарина до 85% [12].

При обсуждении лечения неалкогольной жировой болезни печени подчеркивалась целесообразность

использования препарата Легалон в качестве антиоксиданта. Силибинин напрямую тормозит перекисное окисление липопротеидов низкой плотности [15]; огромное значение имеет усиление печеночно-клеточной биосинтетической способности, что является основным условием для восстановления ферментов или структурных белков. Было отмечено, что только хорошо выраженным антиоксидантным действием нельзя объяснить различия в терапевтических показаниях препарата. Кроме антиоксидантного механизма, для силимарина характерно влияние на звенья воспалительной реакции – синтез лейкотриенов и простагландинов, стимуляция процессов апоптоза по внешнему пути, воздействие на ядерный синтез интерлейкинов, прямое влияние на вирусную РНК-полимеразу и другие механизмы [4,5].

В дискуссии было отмечено, что при изучении клинической эффективности препарата Легалон, в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 300 пациентов с заболеваниями печени алкогольной этиологии было установлено статистически значимое снижение не только маркеров цитолиза (АТ и АСТ), но также выявлена тенденция к снижению уровня щелочной фосфатазы и билирубина. Препарат Легалон при внутридольковом холестазах (нарушение синтеза и тока желчи) способствует детоксикации желчных кислот за счет того, что индуцирует конъюгацию билирубина с глюкуроновой кислотой. Конъюгация повышает растворимость желчных кислот и их выведение из гепатоцита [19,20].

Следует особо выделить вопрос противовирусного лечения. На сегодняшний день проводятся несколько значительных научных исследований противовирусной эффективности. Приводим данные исследования «HALT-C: Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis» за 2008 год [21]:

- 1145 пациентов «неответчиков»;
- силимарин остается самым популярным средством у больных с патологией печени: около 72% пациентов из 60 доступных «альтернативных» средств выбирают именно его;
- обнаружено достоверное улучшение качества жизни, уменьшение выраженности таких симптомов, как слабость, тошнота, боль в подреберье, мышечная и суставная боль, анорексия в группе пациентов, принимающих силимарин.

Кроме того, описаны отдельные клинические случаи: 1. Больной с компенсированным циррозом вирусной этиологии – без положительного эффекта при терапии интерфероном. Комбинированная терапия силимарином и рибавирином привела к полной эрадикации вируса к 18 дню терапии [7].

2. Эффективное использование инъекционного силибина у пациента с коинфекцией гепатита С и ВИЧ,

не отвечающего на стандартную терапию рибавирином и интерфероном, которое привело к эрадикации вируса гепатита С и уменьшению репликации ВИЧ [17].

В двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) тестируется безопасность и эффективность силимарина в высоких дозах при пероральном применении: 1260-2100 мг/сут. в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) NCT00680342; 2100 мг/сут. - в РКИ NCT01258686; в РПКИ – NCT00246363 – у пациентов с коинфекцией HCV+HIV.

2010 г. появились первые публикации о супрессии ранней HCVреинфекции при 14-дневной монотерапии силибинином после ортотопной трансплантации печени [6].

На 45-м Ежегодном совещании Европейской ассоциации исследования печени в 2010 г. состоялся спутный симпозиум компании Роттафарм/Мадаус «Новая перспектива клинического применения Силимарина/Силибина» под председательством Дж.М. Павлоцкого (J.M. Pawlotsky, Франция) и П. Ференчи (P. Ferenci, Австрия).

Проведено рандомизированное, двойное слепое исследование с целью оценки безопасности и эффективности лечения высокоочищенного и стандартизированного лекарственного препарата силимарин (Легалон®, Rottapharm/Madaus) в дозе 140 мг, дважды в день у больных с острым гепатитом различной этиологии. В группе контроля использовался мультивитаминный препарат. Оценивали динамику симптомов острого гепатита и функционального состояния печени на 2, 4, 7 день и 2, 4, 8 недель спустя. Побочные эффекты и неблагоприятные реакции регистрировались посредством самоотчета. В исследовании участвовали 105 пациентов. Побочных реакций не отмечено. Оба препарата, силимарин и мультивитамин, в стандартных дозах переносились пациентами хорошо. У пациентов, рандомизированных в группу, получавших силимарин, быстрее исчезали симптомы, связанные с холестазом: темная моча ( $p=0,013$ ), желтушность кожных покровов ( $p=0,02$ ), желтизна склер ( $p=0,043$ ), снижение свободного билирубина ( $p=0,012$ ). Однако остальные показатели, в том числе связанный билирубин, аланин и аминотрансферазы значительного снижения не показали [8].

У пациентов, получавших силимарин, улучшение субъективных и клинических маркеров выделения желчи наступало раньше. Несмотря на скромные размеры выборки и разнообразные причины острого гепатита, результаты предполагают безопасность стандартных рекомендованных доз силимарина и вероятную эффективность в купировании симптомов острого

гепатита. В настоящее время проводится РПКИ по оценке безопасности и эффективности более высоких доз силимарина при приеме внутрь в лечении больных острым гепатитом [12].

Дж.М. Павлоцкий представил результаты экспериментального исследования «Ингибирование вируса гепатита С силибинином, основным компонентом препарата силимарин, и родственными флавоноидами: оценка его молекулярных механизмов». Известно, что лишь у 50% пациентов, больных вирусным гепатитом С, генотипа 1, инфекция полностью исчезала после лечения пегилированным интерфероном альфа и рибавирином [16].

Последние попытки исследования лекарственных средств против вируса гепатита С связаны с разработкой молекул, ингибирующих ферменты вируса гепатита С, таких как РНК-зависимая РНК полимераз (RdRp) или NS3/4A протеаза [5].

Препараты силимарина/силибинина вызывают дозозависимое снижение уровней РНК вируса гепатита С. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этого действия, изучаются. Предполагается косвенное влияние препарата на активацию внутриклеточных структур [14,23].

С помощью ряда анализов ферментов и моделей клеточных культур продемонстрировано, что силибинин А, силибинин В, их водорастворимые формы дигидросукцината - легалон SIL® ингибируют именно функцию RdRp вируса гепатита С [5,16,18].

Силимарин для внутривенного введения является сильным противовирусным лекарственным препаратом у пациентов, страдающих хроническим гепатитом С, к такому убедительному выводу пришел П. Ференчи [10,11]. Легалон SIL® для внутривенного введения продемонстрировал выраженные противовирусные свойства у пациентов, страдающих хроническим гепатитом С. Его следует назначать ежедневно. Как оказалось, отсутствие РНК вируса гепатита С под воздействием силимарина в виде внутривенных инъекций важно для поддержания вирусологического ответа на терапию пегинтерфероном/рибавирином. Оптимальный график дозирования для достижения высокой степени устойчивого клинического ответа все еще требует изучения.

На 46 ежегодном совещании Европейской ассоциации исследования печени, в Берлине в 2011 году состоялся сателлитный симпозиум компании Роттафарм/Мадаус. Вслед за Ferenci, Berg Т. исследовал действие инфузии силибинина у больных, у которых интенсивность виремии под воздействием интерферона уменьшалась, по крайней мере, на 2 логарифма, однако в той или иной степени сохранялось размножение вируса [25].

Было установлено, что даже кратковременная резервная терапия оказывала положительное влияние на пациентов с неполной реакцией на пегилированный интерферон-альфа в сочетании с рибавирином и сохранявшейся репликацией вируса. В отличие от Ferenci и его группы, они вводили силибинин в течение всего нескольких дней, поскольку полагали, что при низком уровне репликации интенсивная терапия может быть менее эффективной и режим краткосрочной терапии может оказаться более приемлемым как для врачей, так и пациентов, так как речь идет о новой стратегии противовирусной терапии.

Недавно компания Rottapharm/Madaus объявила, что препарату Легалон Sil (силибинин-С-2',3-дигидросукцинат, двунариевая соль) решением Еврокомиссии присвоен статус «орфанного» лекарственного средства. Показания к применению препарата Легалон Sil® — предупреждение рецидивов гепатита С при трансплантации печени. В Европе статус «орфанных» получают препараты, способные обеспечить существенное улучшение здоровья у пациентов, страдающих редкими заболеваниями, опасными для жизни. Легалон Sil® - известный в Европе как «орфанный» препарат при острых отравлениях бледной поганкой. Инъекционная форма стандартизированного силибинина служит действующим веществом препарата Легалон SIL®, находящегося в продаже с середины 80-х годов и разрешенного к применению при острых интоксикациях, вызываемых грибами Amanita phalloides (бледная поганка). Выявлено прямое противовирусное действие препарата на возбудитель гепатита С (HCV) у больных, резистентных к обычным средствам терапии. Легалон SIL® эффективен с целью профилактики рецидивов заболевания при пересадке печени.

В сообщениях штаб-квартиры (Монца, Италия) и Исследовательского центра компании Rottapharm/Madaus отмечается, что «силибинин - экстракт из расторопши пятнистой, является основным компонентом силимарина и действующим веществом препарата Легалон, патентованного лекарственного средства, используемого для лечения печени и известного во всем мире» [9,13].

Инъекционная форма стандартизированного силибинина служит действующим веществом препарата Легалон SIL, имеющегося в продаже с середины 80-х годов и разрешенного к применению при острых интоксикациях, вызываемых грибами Amanita phalloides (бледная поганка). Выявлено прямое противовирусное действие препарата на возбудитель гепатита С (HCV) у больных, резистентных к обычным средствам терапии. Легалон SIL эффективен для профилактики рецидивов заболевания при пересадке печени.

Приводим результаты исследований SyNCH (Silymarin in NASH and C Hepatitis):

- инициатор - Национальный институт здоровья в США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00680342);
- мультицентровое двойное слепое РПКИ;
- 2 «части» - исследование силимарина у пациентов с HVC и NASH;
- участвуют медицинские центры США: университет Питтсбурга; университет Северной Каролины, университет Томаса Джефферсона, Пенсильванский университет, медицинский центр Бет Израэль;
- первичной целью SyNCH является определение безопасности и эффективности стандарта силимарина (Legalon® Madaus 700 и 420 мг/Зр.д.) в группе пациентов с гепатитом С, у которых не наблюдалось устойчивого вирусологического ответа на терапию интерфероном-рибавирином, или такое лечение не проводилось;
- дополнительные цели: определение противовирусного эффекта силимарина и определение зависимостей между характеристиками терапии (доза, длительность и др.) и уровнями биохимических маркеров

Результаты начальной - I фазы этого исследования подтвердили безопасность и хорошую переносимость данного препарата; одновременно были изучены его фармакокинетические свойства и установлены ожидаемые эффективные дозы для пациентов, страдающих нециррозным неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и гепатитом С. В настоящее время исследователи приступили ко второй фазе рандомизированного исследования со слепым контролем, имеющей целью сопоставление действия одной из двух доз силимарина и плацебо, оцениваемого по шкале активности НАСГ (шкала NAS) [9].

К маю 2011 г. идентифицировано 16 активных текущих клинических испытаний силимарина/силибинина (всего в базе 26 исследований), из них 7 – по новым показаниям.

На основании приведенного обзора считаем: медицинские исследования, несомненно, завершатся положительными результатами и эталонный силимарин займет одно из ведущих мест в антивирусном лечении хронического гепатита С, как в моно-, так и комбинированной терапии; важно создать альтернативный путь лечения для не отвечающих на стандартную терапию пациентов.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости использования инъекционных форм Легалона в Грузии на основе плодотворного сотрудничества компании Rottapharm/Madaus с ведущими специалистами Грузии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь. 1999.
2. Драпкина О.М. Гастроэнтерология - национальное руководство: учебное пособие для системы послеву-

зовского профессионального образования врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 704.

3. Матвеев А.В., Коняева Е.И., Курченко В.П., Щекати-хина А.С. Гепатопротективные свойства силимарина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2011; 2: 130-135.

4. Abascal K, Yarnell E. The many faces of Silybum marianum (milk thistle) - Part 1: Treating cancer and hyperlipidemia and restoring kidney function. Alternative and Complementary Therapies 2003;9:170-175.

5. Ahmed-Belkacem A, Ahnou N, Barbotte L, et al. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. Gastroenterology 2010; 138(3):1112-22.

6. Berg Th. Intravenous silibinin succinate in difficult-to-manage patients with hepatitis C. Universitatsklinikum Leipzig, Germany; 2011.

7. Biermer M, Berg T. Rapid suppression of hepatitis C viremia induced by intravenous silibinin plus ribavirin Gastroenterology 2009;137(1):390-1.

8. El-Kamary S.S., Shardell M.D., Abdel-Hamid M., Ismail S., El-Ateek M., Metwally M. M., Mikhail N., Hashem M., Mousam, Aboul-Fotouh A., El-Kassas M., Esmat G., Strickland Th.G. A Randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. Phytomedicine 2009; 16(5): 391-400.

9. European Medicines Agency Londona(2008) EMEA/HMPC/186645/2008

10. Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J. Hepatol. 1989; 9: 105-113.

11. Ferenci P., Scherzer T.-M., Kerschner H. et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis c not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. Gastroenterology 2008; 135: 1561-1567.

12. Flora K., Hahn M., Rosen H., Milk K. B. Thistle (Silybum marianum) for the therapy of liver disease. Am. J. Gastroenterol. 1998; 93: 139-143.

13. Food and Drug Administration. 03.01.2001 JH-Binc.000037

14. Freedman N.D., Curto T. M., Morishima C., et al. Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. Alimentary Pharmacology and Therapeutics (Epub before print). doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04503.x

15. Mira L et al. Scavenging of reactive oxygen species by silibinin dihemisuccinate. Biochem Pharmacol (1994) 48: 753-759.

16. Pawlotsky J. M. HCV inhibition by silibinin, the main component of silymarin, and related flavonoids: insights into its molecular mechanisms. In Materials of the 45 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver «New perspective in the clinical use of silymarin. Silibinin». April 15, 2010. Vienna, Austria: 2010; 9-10.

17. Payer B.A., Reiberger T., Rutter K. и др. Successful HCV eradication and inhibition of HIV replication by intravenous silibinin in an HIV-HCV coinfected patient Journal of Clinical Virology 2010; 49:131-133.

18. Polyak S. J. et al. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF- $\kappa$ B signaling, and HCV infection by standardized silymarin. *Gastroenterology* 2007; 132: 1925-1936.
19. Rambaldi, A., Jacobs, B. P., Iaquinto, G., and Gluud, C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases--a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11): 2583-2591.
20. Rambaldi A., Jacobs B.P., Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane. Database. Syst. Rev* 2007; (4): CD003620.
21. Seeff LB, Curto TM, Szabo G. et al. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology* 2008; 47:605-612.
22. Sharvadze L. Nelson KE, Imnadze P, Karchava M, Tsertsvadze T.-Prevalence of HCV and genotypes distribution in general population of Georgia. *Georgian Med News*. 2008; (165):7-17.
23. Strader D.B., Bacon B. R., Lindsay K. L et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 97(9): 2391-2397.
24. Stvilia K, Tsertsvadze T, Sharvadze L, Aladashvili M, del Rio C, Kuniholm MH, Nelson KE.-Prevalence of hepatitis C, HIV and risk behaviors for blood-borne infections: a population-based survey of the adult population of Tbilisi, Georgia. *J Urban Health*. 2006;83(2):289-98.
25. Victor J. The International Liver Congress™ 2011 Abstract Book: 46th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Berlin, Germany, 2011.

## SUMMARY

### EVALUATION OF EFFICACY OF HEPATOTROPIC DRUG LEGALON (THE REVIEW OF REPORTS PRESENTED AT THE CONFERENCE)

**Kvitashvili M.**

*Scientific Practical Centre for Infectious Pathology, AIDS and Clinical Immunology, Tbilisi, Georgia*

Liver pathology, both of viral and non-viral etiology (alcoholic hepatitis, liver steatosis and etc.) is widely spread in Georgia. On such cases, diagnosis of disease and right strategy of treatment is very important, where hepatotropic drugs play an important role. A modern physician, infectionist –hepatologist or gastroenterologist, rely on evidence medicine. A 40 years experience of Legalon on the world market and recent research advantages of this multifunction. The above mentioned article gives a detailed description of significant role of medication in pathogenic treatment of liver diseases both of viral and non-viral etiology (alcoholic, toxic and etc.). Legalon becomes more interesting as the implementation process of its injection form is ongoing and necessity of application of the injection form is proved by the results of the newest international trials. The article depicts latest research presented at the

special satellite conference that took place at the annual International Liver Congress by European Association for the Study of the Liver in 2011 (April-March) in Berlin.

**Key words:** Legalon, liver diseases, treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕПАТОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ЛЕГАЛОН (ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ)

**Квиташвили М.А.**

*Научно-практический центр инфекционной патологии, СПИДа и клинической иммунологии, Тбилиси, Грузия*

В Грузии патология печени, как вирусного, так и невирусного происхождения (алкогольные гепатиты, стеатоз печени и т.д.) очень распространена. Во всех случаях важна правильная диагностика и стратегия лечения болезни, в которой значительное место занимают гепатотропные препараты. Современный специалист, как инфекционист-гепатолог, так и гастроэнтеролог должен опираться на доказательную медицину. 40 летнее присутствие эталонного силимарина (Легалона) на мировом рынке и новейшие исследования ясно доказывают преимущество данного препарата. В статье детально описана значительная роль препарата в патогенезном лечении заболеваний печени как вирусной, так и невирусной этиологии (поражение печени при алкоголизме; хронические интоксикации печени и т.д.). Легалон становится более интересным в том плане, что внедряется инъекционная форма препарата, необходимость применения которой доказывают результаты новейших международных исследований. В статье описаны работы, которые были представлены на специальной сателитной конференции в Берлине, на ежегодном конгрессе европейской ассоциации по изучению печени (The 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Berlin, Germany, 2011, март-апрель).

**რეზიუმე**

ჰეპატოტროპული პრეპარატი – ლეგალონის ეფექტურობის შეფასება (სამეცნიერო კონფერენციის მასალების მიმოხილვა)

**მ. კვიტაშვილი**

*ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის სამედიცინო პრაქტიკული ცენტრი, თბილისი, საქართველო*

საქართველოში ღვიძლის პათოლოგია, როგორც ვირუსული, ასევე სხვა ეტიოლოგიის (ალკოჰოლური ჰეპატიტი, ღვიძლის სტეატოზი და სხვა)

მეტად გავრცელებულია. ყველა შემთხვევაში მნიშვნელოვანია დაავადების დიაგნოსტიკა და მკურნალობის სწორი სტრატეგია, რაშიც მნიშვნელოვანი ადგილი ჰქვიატოპროტექტორებს უკავია. თანამედროვე სპეციალისტი (ინფექციონისტი-ჰეპატოლოგი, გასტროენტეროლოგი) უნდა ყურდნობოდეს მტკიცებით მედიცინას.

ეტალონური სილიმარინის (ლეგალონი) 40-წლიანმა არსებობამ მსოფლიო ბაზარზე და უახლესმა კვლევებმა ცხადყო ამ პრეპარატის უპირატესობა. სტატიაში დეტალურადაა განხილული პრეპარატის მნიშვნელოვანი როლი ღვიძლის დაავადებების, როგორც ვირუსული, ასევე არავირუსული

(ალკოჰოლური, ტოქსიური) ეტიოლოგიის, პათოგენეზურ მკურნალობაში.

სადღეისოდ ლეგალონი ინსახურებს განსაკუთრებულ ყურადღებას მისი საინექციო ფორმის გამოსვლის გამო, რომლის გამოყენების აუცილებლობის საკითხს სვამს უახლესი საერთაშორისო კვლევების შედეგები.

სტატიაში გაანალიზებულია უახლესი შრომები, რომლებიც წარმოდგენილი იყო სპეციალურ სატელიტურ კონფერენციაზე ბერლინში 2011 წლის მარტ-აპრილში ევროპის ღვიძლის შემსწავლელთა ასოციაციის ყოველწლიურ კონგრესზე.

---

## ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НА УСПЕХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ В УСЛОВИЯХ КОНКУРЕНЦИИ

Бегларян М.Г.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
кафедра управления фармации, Республика Армения*

Глобальные изменения, произошедшие за последнее десятилетие на фармацевтическом рынке Республики Армения (РА) и сопровождавшиеся процессами разгосударствления собственности, ростом числа субъектов фармацевтического рынка, увеличением ассортимента лекарств, парафармацевтических товаров и услуг, диктуют необходимость приобретения новых знаний в области выживания в условиях конкуренции [3,4].

Различия в решении проблем конкурентоспособности, в расстановке приоритетов между факторами успеха определяют уникальность каждой фармацевтической организации. Каковы же основные критерии эффективности их деятельности?

1. Степень удовлетворения потребителей (социальный критерий)
2. Рентабельность деятельности (экономический критерий).

Очевидно, что в основе как социального, так и экономического критериев лежит товарная политика фармацевтической организации.

Формирование товарного ассортимента, как проблема, всегда должна быть в центре внимания сотрудников фармацевтической организации, вызывая вопросы: Что? Сколько? Когда? Для кого? Ответы на эти вопросы зависят от месторасположения аптечной организации, обслуживаемых сегментов, лояльности потребителей, их мотивов выбора лекарств, а также товарной политики и ассортимента фармацевтической организации и других факторов, влияющих на результаты ее финансово-хозяйственной деятельности [1,6].

Среди новых явлений, с которыми столкнулись участники фармацевтического рынка после начала реформ в РА, конкуренция лишь в последнее время обратила на себя внимание, несмотря на ее фундаментальное значение для функционирования рыночной экономики [2,5].

При этом важно знать:

- побудительные мотивы потребителей фармацевтических и парафармацевтических товаров;
- активные критерии выбора товаров (таблица).



Таблица. Критерии выбора фармацевтических и парафармацевтических товаров

Потребительские параметры		
Показатели качества		Экономические показатели
Жесткие	Мягкие	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эффективность</li> <li>- Побочные эффекты</li> <li>- Противопоказания</li> <li>- Срок годности</li> <li>- Способ введения</li> <li>- Лекарственная форма</li> <li style="padding-left: 20px;">- Дозировка</li> <li>- Спектр действия и др.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Упаковка</li> <li>- Торговая марка</li> <li>- Фирма-изготовитель</li> <li>- Предпочтения и др.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ценовая доступность</li> <li>- Удельный вес в бюджете потребителя</li> <li style="padding-left: 20px;">- Фактор времени</li> <li>- Заменяемость и др.</li> </ul>

Данные литературы свидетельствуют, что по ассортиментной структуре Российский фармрынок позиционирован как генериковый; доля генериков в общем объеме отечественных и импортных лекарственных средств достигает 90% [7].

Наличие патентной защиты не является ведущим фактором, влияющим на рост стоимости лекарств. Меры по снижению цен производителей могут рассматриваться лишь как один из элементов общей стратегии правительств и международных организаций, направленной на повышение доступности медикаментов. Следует отметить, что если в индустриальных странах в структуру конечной потребительской цены на долю цены производителей лекарств приходится 50-60%, то в развивающихся - только 20%. Остальное - это ввозные налоги, пошлины, прибыли дистрибьюторов и розничные надбавки, в чем, вероятно, и следует искать основные пути для снижения цен на лекарственные препараты [8].

Представители ВОЗ, ЮНИСЕФ и других Международных организаций, посетившие в 1992 г. страны СНГ для ознакомления с состоянием лекарственного обеспечения, отметили, в частности, что большинство ведущих специалистов отрасли в этом регионе мира не представляют себе различий между оригинальными и воспроизведенными препаратами [9]. Однако, это не означает, что на фармацевтическом рынке должны преобладать лекарственные средства под торговым названием.

С целью выяснения ситуации на армянском фармацевтическом рынке для опроса был использован метод социологического исследования (анкетирование). В процессе исследования респондентами выступили 540 сотрудников аптек г. Еревана, Армавирского и Котайкского регионов РА. Выяснилось, что “непросто работать на отечественном рынке с оригинальными лекарствами, так как они не всегда доступны по цене для потребителя”. Но отказ от работы с такими лекарственными средствами может быть связан с экономическими потерями для самой организации и снижением эффективности лечения.

Отсутствие в ассортименте фармацевтической организации оригинальных препаратов и генериков приводит к значительным потерям - как прямым, так и косвенным. Косвенными потерями можно считать, например, разочарование покупателей, не получивших то лекарство, за которым они обратились, и вынужденных приобрести его в конкурентной организации.

В ассортименте фармацевтической организации, наряду с генериками, должны ежедневно быть в наличии и лекарства-лидеры продаж разных фармакотерапевтических групп [1,3]. Соблюдение этого принципа свидетельствует, что фармацевтическая организация готова предложить потребителю большой ассортимент лекарств.

Проведенный социологический опрос среди потребителей лекарств безрецептурного отпуска в аптеках столицы и регионах РА показал, что главный для них критерий выбора лекарства - его качество; далее следовали рекомендации специалистов и цена.

В настоящее время потребитель надеется на активную информационную поддержку фармацевтического работника, так как грамотная консультация предоставляет право обоснованного выбора наиболее эффективного средства, улучшая тем самым качество жизни.

Опрос работников первого стола показал, что 90% респондентов рекомендуют генерики, даже при наличии в аптеке оригинального лекарства - лидера продаж. Анализ психологических основ такого поведения выявил следующие причины:

- ошибочное мнение об идентичности эффективности оригинала и генериков,
- нарушение суверенитета выбора лекарств потребителем, так как часто фармацевтический работник заранее делает за потребителя вывод, что препарат дорог и не дает точной сравнительной информации об оригинальном и генериковом препарате.
- недостаточная информация по фармако-экономическому анализу оригинальных препаратов и генериков, потому что в конкретном случае преимущества оригиналь-

ного или дженерического препарата необходимо рассматривать с точки зрения фармако-экономического аспекта “затрата-эффективность”, который выражается в быстрой всасываемости, а значит быстром начале действия препарата; более высокой концентрации в крови, что обеспечивает более высокую эффективность; в максимально быстром достижении результата, а значит, сокращении срока лечения и уменьшении количества препарата на курс лечения. Установленные соответствия и несоответствия эффективности оригинальных препаратов и генериков является проблемой регулирующих органов, которые в процессе легитимации должны учитывать на документальном и лабораторном уровнях соразмерность их соответствия и биоэквивалентность.

Кроме того, Агенством по лекарствам и медицинским технологиям (АЛМТА) МЗ РА зарегистрировано около 4000 названий оригинальных и генериковых препаратов, так как список жизненно важных лекарств, компенсируемых государством и страховыми компаниями, жидится на генерических названиях.

Следует отметить, что продажа дорогих оригинальных препаратов позволяет фармацевтической организации быстрее достигать точки безубыточности (порога рентабельности), получить прибыль, расширяться, поощрять персонал. С другой стороны, генерические препараты являются наиболее хорошо изученными, апробированными на практике лекарствами, доступными по цене для населения и отказ от них снизит эффективность мониторинга побочных действий лекарств. Учитывая эти обстоятельства, врач может выбрать оригинальное или генерическое лекарство, если у него есть объективная информация о преимуществах, эффективности, фармакокинетических параметрах препарата и доступности по стоимости для конкретного больного.

В исследовании работников аптек РА выяснилось, что фармацевтические работники по-разному оценивают различные аспекты взаимодействия с посетителями аптеки. В частности, они отмечают, что выбор покупателей лекарственных препаратов зависит от многих факторов, одним из которых является происхождение препарата.

По их мнению, наибольшее доверие покупатели оказывают импортным препаратам - так ответил практически каждый второй опрошенный фармацевтический работник (48,9%), в то время как о предпочтении покупателями отечественных препаратов высказались лишь 11% провизоров-фармацевтов. По мнению 39% фармацевтических работников, происхождение препарата для покупателей значения не имеет.

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлены факторы (товарный ассортимент, наличие оригинальных препаратов и генериков, компетент-

ность и консультация фармацевтического работника, расположение покупателей к аптечной организации и др.), которые положительно влияют не только на финансово-хозяйственную деятельность фармацевтической организации, но и являются элементами качественной лекарственной помощи населению

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бегларян М.Г. Некоторые маркетинговые исследования и изучение ассортимента аптечных организаций РА. Сборник материалов VII национального научно-медицинского конгресса «Здоровье человека». Ереван: 2008; 518-519.
2. Бишарян А.К. Ситуационное моделирование системы лекарственного снабжения в Республике Армения. Автореферат дисс... д-ра фарм. наук. М.: 2001: 50.
3. Викулова С. Биоэквивалентность и генерики: созданы друг для друга. Ремедиум 1999; 12: 30-32.
4. Дремова Н.Б. Исследование тенденций потребления лекарственных средств за рубежом. Фармация 1992; 4: 49-53.
5. Иудин А.А. Разработка методических подходов к оценке бизнеса аптечных организаций в условиях трансформации собственности. Автореф. дисс... канд. фарм. наук. М.: 2009; 126.
6. Максимкина Е. Оригинальный препарат или генерик: анализ потребительских предпочтений. Ремедиум 2000;. 1-2: 74-75.
7. Пашутин С.Б. Особенности Российского фармацевтического рынка. Маркетинг в России и за рубежом. 2004; 5: 24.
8. Полонский В.М. Фармацевтические патенты: экономические и социальные аспекты. Фарматека 2000; 4(40): 12.
9. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series 1996; 863: 114-154.

## SUMMARY

### COMPETITION SUCCESES OF THE PHARMACEUTICAL ORGANIZATION STUDY OF SOME FACTORS

**Beglaryan M.**

*Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia; Department of Pharmaceutical Management*

The financial and economic activities of pharmaceutical company (trade policy, production, availability of original and generic drugs, the correlation between pharmacy staff and customers' perceptions, etc.) using the questionnaire method was investigated. The factors that have a significant influence on competitiveness, profitability and efficiency were evaluated and the needs to provide quality health care for society were identified.

**Key words:** pharmaceutical company, efficiency, profitability.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НА УСПЕХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ В УСЛОВИЯХ КОНКУРЕНЦИИ

Бегларян М.Г.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, Республика Армения*

В работе исследована лояльность потребителей, их мотивы выбора товаров, а также товарная политика и ассортимент фармацевтических организаций, другие факторы, влияющие на результаты ее финансово-хозяйственной деятельности.

Для опроса был использован метод социологического исследования (анкетирование). В процессе исследования респондентами выступили сотрудники аптек г. Еревана, Армавирского и Котайкского регионов Республики Армения.

Выявлены факторы (товарный ассортимент, наличие оригинальных и дженериковых препаратов, компетентность и консультация фармацевтического работника, расположение покупателей к аптечной организации и др.), которые положительно влияют не только на финансово-хозяйственную деятельность фармацевтической организации, а являются и элементами качественной лекарственной помощи населению.

რეზიუმე

ზოგიერთი ფაქტორის გავლენა ფარმაცევტული ორგანიზაციის წარმატებაზე კონკურენციის პირობებში

მ. ბეგლარიანი

მ. გერაცის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ერევანი, სომხეთის რესპუბლიკა

შრომაში განხილულია მომხმარებელთა ლოიალობა, მათ მიერ საქონლის შერჩევის მოტივები, ფარმაცევტულ ორგანიზაციის სასაქონლო პოლიტიკა და ასორტიმენტი, სხვა ფაქტორები, რომელნიც მოქმედებენ ამ ორგანიზაციის ფინანსურ-სამეურნეო საქმიანობის შედეგებზე.

გამოკითხვისას, ავტორის მიერ გამოყენებულია სოციოლოგიური კვლევის მეთოდი (ანკეტირება). კვლევის პროცესში რესპოდენტებად ავტორმა გამოიყენა ქ. ერევნის, არმავირისა და კოტაიკის რეგიონების (სომხეთის რესპუბლიკა) ავთიაქების თანამშრომლები.

დადგინდა ფაქტორები (საქონლის ასორტიმენტი, ორიგინალური და ჯენერიკული პრეპარატების არსებობა ავთიაქში, ფარმაცევტული მუშაკის კომპეტენტურობა და კონსულტაციების დონე, მყიდველთა განწყობა საავთიაქო ორგანიზაციისადმი და სხვ.), რომელნიც დადებით გავლენას ახდენენ ფარმაცევტული ორგანიზაციის არა მხოლოდ საფინანსო-სამეურნეო საქმიანობაზე, არამედ მოსახლეობის ხარისხიანი სამკურნალო დახმარების ელემენტებსაც წარმოადგენენ.

## TABLETING TECHNOLOGY FROM THE INDIVIDUAL AND NEW GALENIC ALKALOID CONSISTING PREPARATIONS OF THE PHELLODENDRON LAVALLEI BARK

<sup>1</sup>Meskheli M., <sup>2</sup>Vachnadze V., <sup>1</sup>Kurdiani., <sup>1</sup>Tsagareishvili N., <sup>1</sup>Bakuridze A.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi, Georgia

One of the main problems of modern pharmaceutical sciences is working out the technology and optimal content of drug forms already applied in practice with making new original curing elements.

Nowadays, phyto-preparations are used with great success in medical practice as new galenic and individual material

preparations. Medicines consisting alkaloids are especially interesting in terms of effectiveness and acting specter.

The bark of the Phellodendron lavallei introduced in Georgia contains alkaloids, from which 2% is berberine used for curing chronicle hepatitis, hepatic cholecystitis and bilestone disease [5-7].

The aim of the research was to work out the technology and tablet composition from new galenic preparations consisting of alkaloids of the bark of *Phellodendron lavalleyi* and hydrochloride of berberin on the base of complex research.

In order to reach a goal we were to settle the following problems:

- Study of physical and chemical character of new galenic preparations consisting of alkaloids of the bark of *Phellodendron lavalleyi* and hydrochloride of berberin.

- Composition of tablets – selecting of excipients on the base of biopharmaceutical research;  
- Working out the rational technology of getting tablets;  
- Studying of “solubility” of tablets.

**Materials and methods.** In order to make tablets from new galenic preparations consisting of alkaloids of the bark of *Phellodendron lavalleyi* and hydrochloride of berberine, we used appropriate individual materials and new galenic preparations, and some assisting substances in the table 1 prepared by us as kind of substances.

Table 1. Excipients

	Name	Normative documentation
1	Polivinilpirolidon	ND 42-1194-98
2	Gluconat Sodium of starch (Primogel)	ND 42-1182-00
3	Starch of potato	ND 42-10337-99
4	Lactose	Filed standard -63-97 ort TP 9229-128-04610209-2003
5	Stearate of magnum	FS 42-1324-97
6	Distilled water	FS 42-2619-97

The structural-mechanical and technological character of tablets and their masses were defined by the known methodic. Friability was studied by defining the fluctuation and bending corner. Volume density was established by using vibration cylinder. Volume density of powders was studied by pycnometers. Porosity was calculated by the bearing of volume density of the masses. The size of pressing was established by defining the firmness of tablets. The granule composition was defined by analysis.

The quality of tablets was checked by the method described in state pharmacopeia. For the test on “solubility” there was used the high effective liquid chromatography [4].

The process of releasing the acting substance from the tablet was studied by using “rotating basket”.

The results of experimental research is processed statistically in accordance with XI state pharmacopeia.

**Results and their discussion.** For the purpose of working out the technology and optimal consistence from new galenic preparations consisting of alkaloids of the bark of *Phellodendron lavalleyi* and hydrochloride of berberine, we studied the physical-chemical and technological character of the substances. The results are given in the Table 2.

Table 2. The basic physical-chemical and technological character of new galenic preparations and hydrochloride of berberin

Character features	Hydrochloride of berberin	New galenic preparations
Form and size of the particles	under 10 mkm – 18% 10-50mkm – 57% up of 50mkm – 25%	under 10 mkm – 8% 10-50mkm – 34% 50-100mkm – 58%
fluctuation, m/m	0.7±0.02	0.5±0.03
Bending corner °	56.0±1.5	60.0±1.4
Volume density g/sm <sup>3</sup>	0.352±0.022	0.302±0.015
Pressing, K	0.58±0.12	0.68±0.21
Density g/sm <sup>3</sup>	0.88±0.04	0.80±0.07
Moisture composition, %	1.5	3.1

From the results we got (Table 2) it is clear that the substances for research don't have good fluctuation and pressing. It should be mentioned as well that new galenic preparation contains moisture more than hydrochloride of berberine and is hygroscopic. As the character of substances isn't satisfied it is necessary to continue the research for the purpose of selecting new assisting sub-

stances and studying and using additional technological methods [1-3]. Lactose, starch of potato and magnesium stearate is used as the kind of complementing and lubricating substances. On the base of studying physical-chemical and technological character of tablet masses (fluctuation, pressing), the following compositions tuned out to be optimal (Table 3).

Table 3. Composition of the tablets of new galenic preparations consisting of alkaloids of the bark of *Phellodendron lavalleyi* (2) and hydrochloride of berberine (1)

Name of the components	Composition, g	
	1	2
Hydrochloride of berberine	0.005	
New galenic preparations consisting of alkaloids		0.015
Magnesium stearate	0.003	0.003
Starch of potato	0.02	0.02
Lactose	0.1	0.09
Average masses	0.128	0.128

During the tablet formation of above-mentioned compositions (Table 3) non-firm tablets were received. Due to this we performed additional investigation for selecting assisting substance. Besides, there was

used wet granulation method. 20% solution of polyvinilpirolidyne and 5% starch granules were used as the kind of moistening agent. The results are given in the Table 4.

Table 4. The marks of quality showing of tablets prepared from new galenic preparations consisting of alkaloids of the crust of *Phellodendron lavalleyi* (Phl) and hydrochloride of berberine (Bh)

№	Assisting substances	Quantity of the masses of tablets %	Firmness on wearing, %	Firmness on breaking, kgE	Dissolution, min
<b>Hydrochloride of Berberine</b>					
1.	Polivinilpirolidyne	1.0	98.0	10-12	12
		3.0	99.1	15-17	20
		5.0	99.5	20-22	27
2.	Starch of potato	10.0	99.2	10-12	15
		13.0	99.8	11-13	17
		15.0	99.9	13-15	20
<b>New galenic preparations consisting of alkaloids of the bark of <i>Phellodendron lavalleyi</i></b>					
1.	Polivinilpirolidyne	1.0	99.1	11-13	15
		3.0	99.5	16-18	22
		5.0	99.9	20-22	27
2.	Starch of potato	10.0	99.7	12-14	17
		13.0	99.9	14-15	19
		15.0	99.9	14-16	20

It is clear from the data of the Table 4 that in both cases tablets were distinguished by optimal firmness consisting polivinilpirolidyne by the quantity of 3%. Besides, the fact should be mentioned as well that time of their dissolution is quite high (15-17; 16-18 min. respectively). For the purpose of shortening the time of tablet dissolution,

glicolate sodium of starch (primogel) of 2.0%, 2.5%, 3.0% was included in the tablet masses as the kind of super-disintegrator and studied the quality and dynamics of releasing acting substance (s) while dissolution of tablets connected with quantity of primogel. The results are shown in the Figs. 1-3.

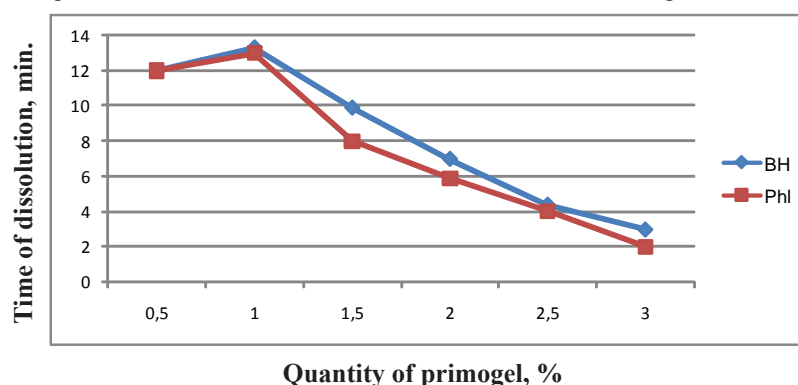


Fig. 1. Dependence of time of dissolution of tablet prepared from new galenic preparations consisting of alkaloids of the crust of *Phellodendron lavalleyi* and hydrochloride of berberine on the quantity of primogel

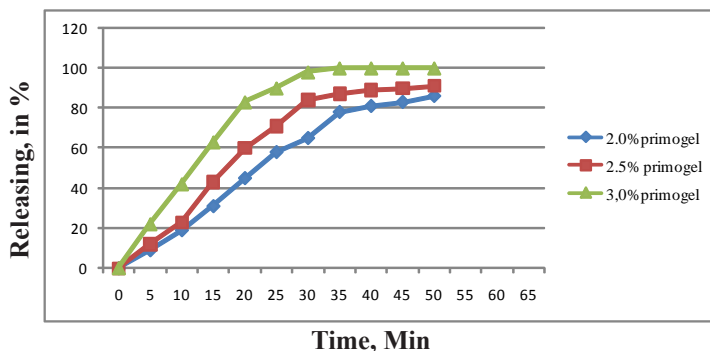


Fig. 2. Dependence of releasing of acting substances from the tablets of hydrochloride of berberine on the quantitative composition of primogel

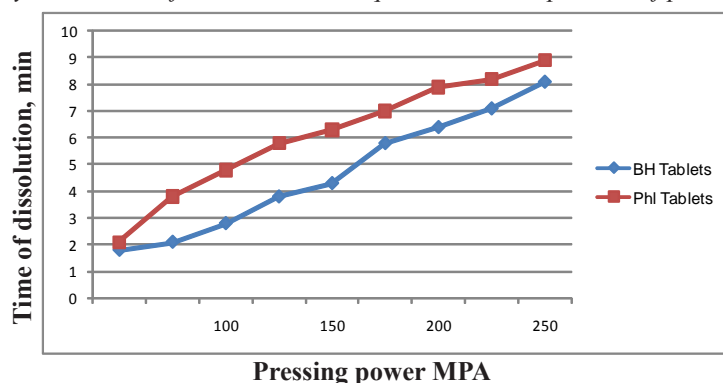


Fig. 3. The dependence of time of dissolution on the parameters of pressing power.

From Figs. 1-3 it is revealed that the optimal quantity of primogel is 3% of the tablet masses. On the base of

researches made there is given the optimal composition of tablets (Table 5).

Table 5. Composition of the tablets prepared from new galenic preparations consisting of alkaloids of the crust of *Phellodendron lavalei* (2) and hydrochloride of berberine (1)

№	Name of components	Composition, g	
		1	2
1	Hydrochloride of berberin	0.005	
2	New galenic preparation consisting of alkalalkaloids of the crust of <i>Phellodendron lavallavallei</i>		0.015
3	Polivinilpirolidyne	0.0038	0.0038
4	Lactose	0.1	0.09
5	Magnium stearate	0.0032	0.0032
6	Glicarate sodium of starch	0.004	0.004
7	Starch of potato	0.019	0.019
	<b>Average masse</b>	<b>0.135</b>	<b>0.135</b>

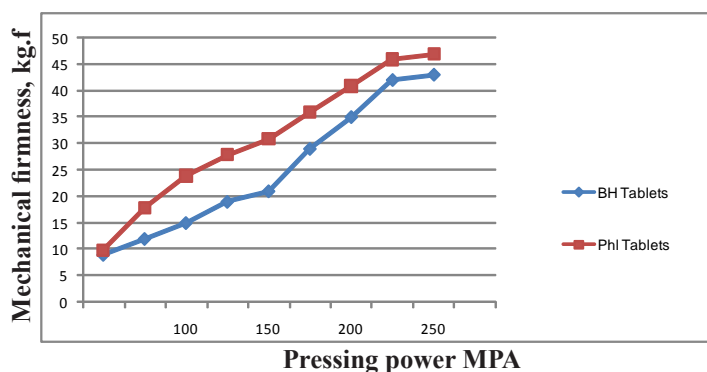


Fig. 4. The dependence of mechanical firmness on the parameters of pressing power

For the purpose of setting the optimal regimen of tablet formation process there was studied the influence of pressing force on the basic character features of the tablet. The prepared tablets were assessed on the time of dissolution and mechanical firmness (Fig. 4).

The results showed in the pictures 4 confirm that with the increase of the parameters of pressing force there is increased the mechanical firmness and time of dissolution of tablets as well. The parameters of optimal pressing force are 120-200 mpa.

### Conclusions

1. Assisting substances are practically selected and theoretically are accepted on the base of studying technological and physical-chemical character features of the substances of new galenic preparations and individual substances consisting of alkaloids got from the bark of *Phellodendron lavalleyi*. As a result optimal compositions of tablets are delivered.  
2. Optimal technological parameters of tablets forming process of new galenic preparations consisting of alkaloids of the bark of *Phellodendron lavalleyi* and hydrochloride of berberine are established on the base of biopharmaceutical study of tablets.

### REFERENCES

1. Ковалева Е.Л., Мытькина Л.И., Заинкова Н.В., Матвеева О.А. Стандартизация лекарственной формы «Таблетки». Фармация 2010; 7: 3-7.
2. Габрилов А.С., Конева Л.А., Петров А.Ю. Оптимизация способа получения таблеток бромкомфори рацемической. Хим.фарм. ж. 2003; 37(9): 52-57.
3. Multisource (Generic) Pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO technical report series 2006; 7:937.
4. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. 11-е издание. М.: Медицина; 1989: 154-160.
5. Hye-Jeong K, Min-Kyu Kong, Young Chul Kim. Beneficial effects of *Phellodendron Cortex* extract on hyperglycemia and diabetic nephropathy in streptozotocin-included diabetic rats. BMB reports 2008; 41(10): 710-715.
6. Ghos A., Sarkar K., Sil P.C. Protective Effect of a 43 kD Protein from the Leaves of the Herb, *Cajanus indicus L* on Chloroform Induced Hepatic-disorder. MBM REP 2006; 39: 197-207.
7. Yee Huang Moon, Min Suk Yong, Ki Hun Park. J. Of Life Science 2006; 16(3): 423-426.

### SUMMARY

#### TABLETING TECHNOLOGY FROM THE INDIVIDUAL AND NEW GALENIC ALKALOID CONSISTING PREPARATIONS OF THE PHELLODENDRON LAVALLEYI BARK

<sup>1</sup>Meskheli M., <sup>2</sup>Vachnadze V., <sup>1</sup>Kurdiani N., <sup>1</sup>Tsagareishvili N., <sup>1</sup>Bakuridze A.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi, Georgia

The aim of the research was to work out the technology and tablet composition from new galenic preparations consisting of alkaloids of the bark of *Phellodendron lavalleyi* and hydrochloride of berberin on the base of complex research. The bark of the *Phellodendron lavalleyi* introduced in Georgia contains alkaloids, from which 2% is berberine used for curing chronicle hepatitis, hepatic cholecystitis and bilestone disease. The structural-mechanical and technological character of tablets and their masses were defined by the known methodic. Friability was studied by defining the fluctuation and bending corner. Volume density was established by using vibration cylinder. Volume density of powders was studied by pyknometers. Porosity

was calculated by the bearing of volume density of the masses. The size of pressing was established by defining the firmness of tablets. The granule composition was defined by analysis. On the basis of studying technological and physical-chemical character features of the substances of new galenic preparations and individual substances consisting of alkaloids got from the bark of *Phellodendron lavalleyi*, it is scientifically proved and practically offered optimal technological parameters of tablets forming process and recipes.

**Key words:** *Phellodendron Lavalleyi* Extract, Berberine Hydrochloride Tablets, Excipient, composition.

### РЕЗЮМЕ

#### ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИЗ ПРЕПАРАТОВ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И НОВОГАЛЕНСОДЕРЖАЩИХ АЛКАЛОИДОВ КОРЫ КОРПОВОГО ДЕРЕВА (PHELLODENDRON LAVALLEYI DODE) ЛАВАЛЯ

<sup>1</sup>Месхели М.Б., <sup>2</sup>Вачнадзе В.Ю., <sup>1</sup>Курдиани Н.Г., <sup>1</sup>Цагарейшвили Н.Т., <sup>1</sup>Бакуридзе А.Дж.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет;  
<sup>2</sup>Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

Целью исследования является на основании комплексных исследований разработка состава таблеток и технологии

из новогаленового препарата, содержащего берберина гидрохлорид и алкалоиды коры пробкового дерева.

Кора пробкового дерева (*Phellodendron lavalleyi*), интродуцированного в Грузию, содержит алкалоид, в том числе до 2% берберина, который используется для лечения хронического гепатита, гепатохолецистита, холецистита, желчнокаменной болезни.

Структурно-механические и технологические свойства как таблеточной массы, так и таблеток мы определяли с помощью общепринятых методик: сыпучесть изучили, определяя текучесть и угол отклонения порошка; отвалочная масса (объемная плотность) установлена с помощью вибрационного цилиндра; плотность порошков - с помощью пикнометров; пористость высчи-

тывали из значений плотности и обвалочной массы; величина стойкости на прессование устанавливалась определением прочности таблеток, гранулометрический состав - ситовым анализом.

На основании изучения физико-химических и технологических свойств индивидуальных веществ, содержащих полученные из пробкового дерева алкалоиды, и субстанций новогаленового препарата, а также в результате биофармацевтических исследований теоретически обоснована и практически предложена оптимальная рецептура таблеток и рассчитаны оптимальные параметры процесса таблетирования.

### რეზიუმე

ლავალის კორპის ხის (*Phellodendron lavalleyi* Dode) ღეროს ქერქის ალკალოიდების შემცველი ახალგაღენური და ინდივიდუალურ ნივთიერებათა პრეპარატებისგან ტაბლეტების მომზადების ტექნოლოგია

მ.მესხელი<sup>1</sup>, ვ. ვაჩნაძე<sup>2</sup>, ნ. ქურდიანი<sup>1</sup>, ნ. ცაგარეიშვილი<sup>1</sup>, ა.ბაკურიძე<sup>1</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;  
<sup>2</sup>ი. ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანია კომპლექსური კვლევების საფუძველზე ბერბერინის ჰიდროქლორიდისა და კორპის ხის ღეროს ქერქის ალკალოიდების შემცველი ახალგაღენური პრეპარატიდან ტაბლეტების შემადგენლობისა და ტექნოლოგიის შემუშავება.

საქართველოში ინტროდუცირებული კორპის ხის (*Phellodendron lavalleyi*) ქერქი შეიცავს ალკალოიდებს, მათ შორის 2%-მდე ბერბერინს, რომელიც გამოიყენება ქრონიკული ჰეპატიტის, ჰეპატოქოლექციტის, ქოლექციტის, ნაღველკენჭოვანი დაავადებების სამკურნალოდ.

როგორც სატაბლეტე მასის, ასევე ტაბლეტების სტრუქტურულ-მექანიკური და ტექნოლოგიური თვისებები განვსაზღვრეთ ცნობილი მეთოდებით: ფხვიერება შევისწავლეთ დენადობისა და ფხვნილის გადახრის კუთხის განსაზღვრით; ნა-

ყარი მასა (მოცულობითი სიმკვრივე) დავადგინეთ ვიბრაციული ცილინდრის გამოყენებით; ფხვნილების სიმკვრივე შევისწავლეთ პიკნომეტრების მეშვეობით; ფორიანობა გამოვითვალეთ სიმკვრივისა და ნაყარი მასის მანქნებლების მეშვეობით; წნეხადობის სიდიდე დავადგინეთ ტაბლეტების სიმტკიცის განსაზღვრით; გრანულომეტრული შემადგენლობა - საცროვანი ანალიზით.

კორპის ხის ქერქიდან მიღებული ალკალოიდების შემცველი ინდივიდუალურ ნივთიერებათა და ახალგაღენური პრეპარატის სუბსტანციების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური თვისებების შესწავლისა და ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე თეორიულად დასაბუთებულია და პრაქტიკულად მოწოდებულია ტაბლეტების ოპტიმალური რეცეპტურები და ტაბლეტირების პროცესის ოპტიმალური პარამეტრები.



## ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ МАСЛА КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА И ЕГО ДЕЙСТВИЕ В ФОРМЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобиани И.Б.

*Научно-исследовательский институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия;  
Республиканский хроматографический центр, Тбилиси, Грузия; Институт фармакологии  
им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия*

В биологических тканях и жидкостях организма уровень и соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (ЖК) во многом определяет функциональное состояние нервной и сосудистой систем, характер процессов клеточного метаболизма и др. [2]. В этом аспекте особенно значимы монокарбоновые кислоты с неразветвленными углеродными цепями и четным числом углеродов (насыщенные и ненасыщенные) [4]: из насыщенных – пальмитиновая ( $C_{16-0}$ ) и стеариновая ( $C_{18-0}$ ), из ненасыщенных – олеиновая ( $C_{18-1}$ ), линолевая ( $C_{18-2}$ ), линоленовая ( $C_{18-3}$ ) и эйкозано-вая ( $C_{20-4}$ ). Последняя, являясь предшественником природных простагландинов, по числу двойных связей F- и C-групп циклопентанового ряда, выполняет значимую роль в качестве низкомолекулярного биорегулятора. Все полиеновые ЖК являются обязательными компонентами фосфолипидов биомембран, а арахидоновая и эйкозановая считаются главными предшественниками оксипиридов [8]. Дефицит полиненасыщенных ЖК обычно компенсируется пищевыми добавками. В этом отношении эссенциальными являются  $C_{18-2}$  и  $C_{18-3}$  кислоты, которые после поступления в форме пищевой добавки индивидуально биосинтезируются до высших жирных кислот (ВЖК) следующих серий: производные 18:2n-6 относятся к ряду линолевой кислоты или w6(n-6) серии, ряд линоленовой кислоты - к w3(n-3) серии. В организме животных ЖК одного ряда не могут превратиться в соединения другого ряда [9]. Существуют популяционные и индивидуальные генетические различия, вследствие чего не все люди могут быть вегетарианцами. Включение в рацион питания растительных масел, содержащих полиненасыщенные ЖК высокой биологической активности оказывает положительное влияние на состояние липидного обмена, оптимизирует содержание общих липидов и их фракций в плазме крови, а также соотношение насыщенных и ненасыщенных ЖК в фосфолипидах и триглицеридах биологических тканей [7]. Связанные с недостаточностью ЖК метаболические и структурные изменения, в первую очередь, проявляются в тканях печени, триглицеридах и фосфолипидах, состав которых в значительной мере изменяется [6]. Среди всех известных масел и продуктов питания самое высокое содержание эссенциальных ЖК находится в масле косточек винограда (*Oleum Vitisi viniPerae*), физико-химические константы и жирнокислотный состав которого меняется в связи с конкретными климатическими

процессами, в зависимости от способов извлечения, хранения и др. [1].

Целью исследования явилось изучение основных физико-химических констант масла косточек винограда сорта Ркацители (урожай 2010 года, Сигнахский район, Грузия) с определением динамики действия этого масла (в форме 5,0% и 10,0% пищевых добавок) на суммарный уровень насыщенных, моноеновых и полиеновых жирных кислот в фосфолипидеидах и триацилглицеридах липидов печеночной ткани мышей.

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования проведены на 120 беспородных мышях весом  $50,0 \pm 2,5$  г, которые были подразделены на 3 группы - по 40 мышей в каждой. Контрольную I группу составили мыши, находящиеся на стандартном пищевом рационе. Мыши II группы получали идентичный пищевой рацион, к которому добавляли масло косточек винограда в количестве 5,0 г масла на 1,0 кг стандартного рациона. Мыши III группы питались тем же рационом плюс 10,0 г масла косточек винограда на 1,0 кг рациона. Масло получено методом холодного прессования на базе Телавского университета им. Я. Гогебашвили [6]. Животных эвтаназировали на 15 день после начала эксперимента.

Стандартизация эксперимента и объективизация активного действия пищевой добавки проведена на основные физико-химические параметры масла [10]. Согласно нашему анализу, кислотное число масла косточек винограда было в пределах 2,16 мгКОН/г; число омыления в интервале - 185-210 мгКОН/г; йодное число - в пределах 155-175%; массовая доля общей золы - не выше 0,4%. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определено процентное содержание ЖК в масле [5]. Качественно и количественно идентифицированы линолевая (61%), олеиновая (19%), пальмитиновая (8,0%), стеариновая (4,5%), пальмитоолеиновая (1,2%), линоленовая (1,4%), арахидоновая (0,6%) кислоты.

Все вышеуказанные анализы проведены согласно положению Департамента стандартизации, метрологии и сертификации Национального стандарта Грузии (№ 138; 2000). Полученные данные статистически обработаны компьютерной программой SPSS [3].

**Результаты и их обсуждение.** Показатели суммарного уровня ЖК в липидах печеночной ткани мышей

на различных сроках наблюдения представлены в таблице.

Таблица. Показатели суммарного уровня ЖК в липидах печени (ppm%)

Суммарный уровень ЖК	Фосфолипиды			Триацилглицериды		
	Группы наблюдений					
	I	II	III	I	II	III
Насыщенные	51,0±1,4	46,8±2,4	47,2±2,0	25,8±2,8	29,0±2,1	28,6±1,9
Моноеновые	19,1±1,8	16,2±1,8	15,8±1,2	45,0±3,4	41,0±2,4	40,5±2,8
Полиеновые	28,4±2,0	38,4±2,4	38,0±2,0	27,0±2,8	35,4±3,2	36,0±3,0

Из таблицы явствует, что суммарный уровень насыщенных ЖК в фосфолипидной печени мышей контрольной группы (51,0±1,4 ppm%) значительно отличается от суммарного уровня моноеновых и полиеновых кислот этой же группы. Согласно результату вариационно-статистического анализа, суммарный уровень насыщенных ЖК достоверно выше суммарного уровня моноеновых (19,1±1,8 ppm%,  $p < 0,01$ ) и полиеновых (28,4±2,0 ppm%,  $p < 0,01$ ) кислот. Заслуживает внимания, что уровень моноеновых ЖК в этой группе наблюдений оказался значительно ниже суммарного уровня полиеновых ЖК ( $p < 0,01$ ). В триацилглицеридной печени мышей группы контроля это соотношение достоверно меняется. Суммарный уровень насыщенных ЖК (25,8±2,8 ppm%) достоверно не отличается от суммарного уровня полиеновых ЖК (27,0±2,8 ppm%,  $p < 0,05$ ). Значительно высоким оказался показатель суммарного уровня моноеновой ЖК (45,0±3,4 ppm%). Достоверность различия достоверно высокая ( $p < 0,001$ ). На 15 день эксперимента в фосфолипидных и триацилглицеридных фракциях липидов печени мышей, описанные выше соотношения как во II, так и III группах наблюдений значительно изменились.

Во II группе наблюдения (мышь получали 5,0% пищевой добавки на 1,0 кг рациона) суммарный уровень насыщенных ЖК значительно снизился и не превышал 46,8±2,4 ppm%. Различия достоверно ( $p < 0,001$ ). Суммарный уровень моноеновых ЖК на 15 день эксперимента также снизился (16,2±1,8 ppm%,  $p < 0,001$ ). Заслуживает особого внимания увеличение уровня полиеновых ЖК (38,6±2,4 ppm%,  $p < 0,001$ ). В триацилглицеридной фракции липидов печени мышей II группы соотношение суммарных уровней насыщенных, моноеновых и полиеновых ЖК также значительно отличается от показателей I группы. Согласно полученным данным, суммарный уровень моноеновых ЖК (41,0±2,4 ppm%) оказался достоверно сниженным ( $p < 0,001$ ), в то время как суммарный уровень полиеновых ЖК (35,4±3,2 ppm%) достоверно превышал данные контроля ( $p < 0,001$ ). Заслуживает внимания, что суммарный уровень насыщенных ЖК также достоверно увеличился (29,0±2,1,  $p < 0,001$ ).

На 15 день эксперимента суммарный уровень насыщенных (47,2±2,0 ppm%), моноеновых (15,8±1,2 ppm%) и

полиеновых (38,0±2,0 ppm%) ЖК фосфолипидной и соответственно 28,6±1,9 ppm%, 40,5±2,8 ppm% и 36,0±3,0 ppm% триацилглицеридной фракции липидов печени мышей в III группе наблюдений отличался недостоверно от данных II группы ( $p > 0,05$ ).

Полученные данные явились основанием для следующих выводов:

1. На 15 день эксперимента 5,0% и 10% пищевая добавка масла косточек винограда практически одинаково изменила состав и количественное соотношение насыщенных, моноеновых и полиеновых ЖК фосфолипидных и триацилглицеридных фракций липидов печеночной ткани мышей.
2. Обновление полиеновых ЖК в фосфолипидной и триацилглицеридной фракциях печеночной ткани мышей происходит значительно быстрее в сравнении с моноеновыми ЖК.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ს. ღურშიძე, ო. ხახიძე ყურძნის ქიმიური შემადგენლობა. თბილისი: მეცნიერება; 1979: 181.
2. Адекенов С.М. Новые оригинальные фитопрепараты. Перспектива применения в медицине и организация их производства. Конференция «Фармакохимия Казахстана» 2009; 1: 201-208.
3. Брейтман А.Я., Голубев А.А. Рекомендации по статистической обработке результатов исследования. М.: Наука; 1996: 146.
4. Дейнека В.И. Карта хроматографического разделения и инкрементные зависимости в методе анализа удерживания ВЖК. Физическая химия 2006; 80(3): 511-516.
5. Зурабашвили З.А., Киквидзе М.П., Макаридзе А.А. Разделение липидов методом хроматографии. Сб. ра. Хроматографического центра. Тб.: 2005; 24-26.
6. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобиани И.Б. Жирнокислотный состав масла из косточек винограда и его действие в форме пищевой добавки. Медицинские новости Грузии 2011; 2 (191): 73-76.
7. Статистический обзор «Российский рынок продуктов питания». М.: Мосвнешнеформ; 2007: 12.
8. Султанович Ю.А., Нечаев А.П. Хроматографический анализ жиров и масел. Московский институт пищевой промышленности. Сборн. работ. М.: 2008; 68-76.

9. Dbellot J., Matonba E. Extraction, chemical composition nutritional characterization of vegetable oils. African J. Biotechnol. 2006; 5 (11): 1095-1101.

10. Spangford R., Sun M. Enhancement of an analytical method for the determination of squalene in anthrax vaccine formulations. J. Pharm. Biomed. Anal. 2006; 42: 494-499.

## SUMMARY

### THE MOST BIOLOGICAL IMPORTANT CON- STANCES OF RKATSITELI GRAPE OIL AND ITS EFFECT AS A 5% AND 10% FOOD-ADDITIVE

**Kikalishvili B., Zurabashvili D., Nikolaishvili M., Zura-  
bashvili Z., Giorgobiani I.**

*M. Asatiani Research Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia; Ckhomatography center, Tbilisi, Georgia; I. Kutateladze Institute of Pharmakochemistry, Tbilisi, Georgia*

In this paper, using high-performance liquid chromatography methods were quantitatively and qualitatively identified most biological important high fatty acids, contained in Rkatsiteli grape seed oil of 2010 years crop in Signakhi region of Georgia. The chromatography investigation showed, that the grape seed oil contained 61% linolic acid, 19% oleic, 8% palmitic, 4,5% stearic, 1,4% linolenic and 0,6% arachidonuic acids. In standard diet grape seed oil was added as a food additive (5,0 gr and 10,0 gr on 1,0 kg food). After 15 days fatty acids are carried out from mouse liver (120 inbred mouse), fractioned and using high-performance liquid chromatography the retention values of individual fatty asids are identified. The investigation showed different sensitivity of components contained in grape seed oil.

**Key words:** grape seed oil, chromatography, fatty acids.

## РЕЗЮМЕ

### ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ КОН- СТАНТЫ МАСЛА КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА И ЕГО ДЕЙСТВИЕ В ФОРМЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николай-  
швили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобiani И.Б.**

*Научно-исследовательский институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия; Республиканский хро-  
матографический центр, Тбилиси, Грузия; Институт  
фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия*

Методами высокоэффективной жидкостной хро-  
матографии качественно и количественно идентифи-  
цированы биологически наиболее значимые высшие

жирные кислоты масла косточек винограда сорта Ркацители урожая 2010 года Сигнахского района Грузии. Согласно полученным данным, масло косточек винограда содержит 61% линолевой, 19% олеиновой, 8% пальмитиновой, 4,5% стеариновой, 1,4% линоленовой и 0,6% арахидоновой кислот. Масло косточек винограда добавлялось к стандартному пищевому рациону в количестве 5,0 г и 10,0 г на 1,0 кг веса принимаемой пищи. Через 15 дней жирные кислоты были экстрагированы из липидов печеночной ткани мышек (120 беспородных мышек), фракционированы и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии идентифицировано время удерживания каждой кислоты. Исследования показали индивидуальную биологическую активность каждого компонента масла косточек винограда.

## რეზიუმე

ყურძნის კურკის ზეთის ძირითადი ფიზიკურ-ქიმიური კონსტანტები და მისი მოქმედება საკვები დანამატის ფორმით (ექსპერიმენტალური გამოკვლევა)

ბ. კიკალიშვილი, დ. ზურაბაშვილი, მ. ნიკოლაი-  
შვილი, ზ. ზურაბაშვილი, ი. გიორგობიანი

მ. ასათიანის სახელობის ფსიქიატრიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი თბილისი, საქართველო; საქართველოს რესპუბლიკური ქრომატოგრაფიული ცენტრი, თბილისი, საქართველო; ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

სიღნაღის რაიონში 2010 წელს მიღებული მოსავლის რქაწითელის ჯიშის ყურძნის კურკის ზეთში მაღალეფექტური ქრომატოგრაფიული მეთოდებით ხარისხობრივად და რაოდენობრივად იდენტიფიცირებულნი არიან ბიოლოგიურად მეტად მნიშვნელოვანი უმადლესი ცხიმოვანი მჟავები. მიღებული მონაცემების თანახმად, ყურძნის კურკის ზეთი შეიცავს 61% ლინოლის, 19% ოლეინის, 8% პალმიტინის, 4,5% სტეარინის, 1,4% ლინოლენის და 0,6% არაქიდონის მჟავებს. ყურძნის კურკის ზეთი ემატება სტანდარტულ კვებით რაციონს 5,0 გ და 10,0 გ ოდენობით 1,00 კგ მიღებულ საკვებზე. 15 დღის შემდეგ ცხიმოვანი მჟავები ექსტრაგირებულ იქნა თაგვების (120 უჯიშო თაგვი) ღვიძლის ქსოვილების ლიპიდებიდან, დაიშალა ფრაქციებად და მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით იდენტიფიცირებულ იქნა თითოეული მჟავას შეკავების დრო. კვლევებმა აჩვენეს ყურძნის კურკის ზეთის თითოეული კომპონენტის ინდივიდუალური ბიოლოგიური აქტიუობა.

## EXTRACELLULAR MATRIX THERMOSTABILITY OF BREAST GLAND CARCINOMA

<sup>1</sup>Monaselidze J., <sup>1</sup>Lezhava T., <sup>2</sup>Nemsadze G., <sup>3</sup>Kikalishvili L., <sup>3</sup>Ramishvili M.

<sup>1</sup>Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; <sup>2</sup>Oncological Center, Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia; <sup>3</sup>Tbilisi Medical State University

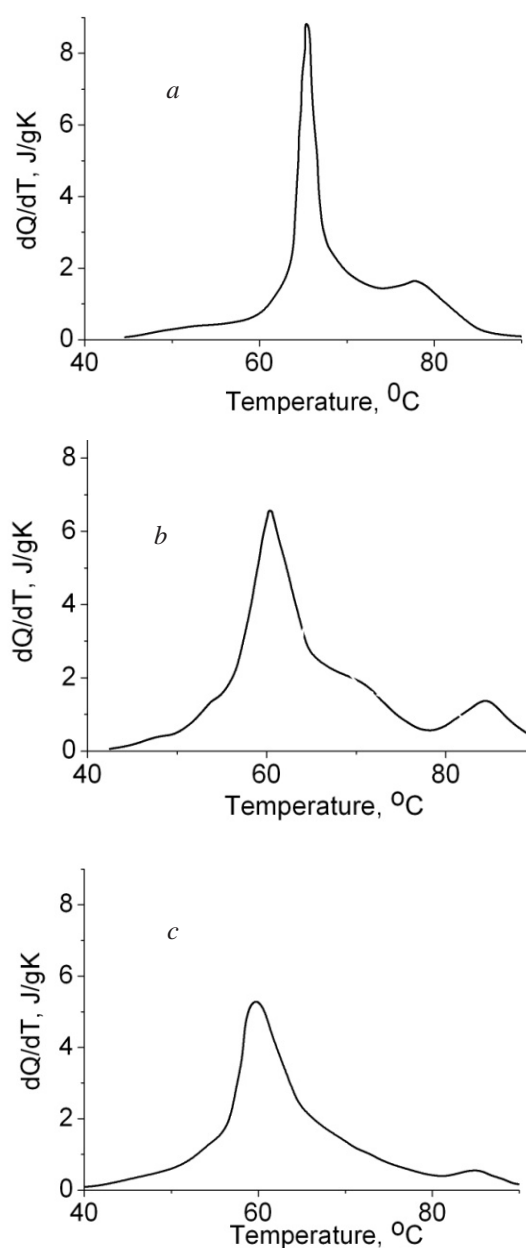
The early diagnosis of breast cancer is one of the considerable issues in oncology. The difficulties are mainly connected with the fact that microenvironment of epithelial cells – extracellular matrix (ECM) – plays an important role in the initial step of epithelium tumorigenesis [6,17]. In this process, an active role is played by matrix metalloproteinases (MMPs) extracellular proteolytic enzymes that are able to promote cell proliferation by releasing cell-bound inactive precursor forms of growth factors and antagonize apoptosis by activating survival factors and demolishing death-inducing molecules [15]. MMPs also causes degradation of ECM stroma proteins (laminins, fibronectin, collagen I and collagen II) by forming soluble peptides, which drive transcriptional regulation through corresponding adhesion processes, [7,15]. This degradation enables the tumor cells to invade the surrounding tissue and ultimately to enter the circulatory system [7]. But in spite of this significant results reached in study of mammary cancer development mechanism [4,6,7,15,17], there are no data how protease degradation and remodelling of ECM influence on thermostability of matrix proteins. We tried to evaluate how this degradation and remodelling influence on ECM stability at the different stages of carcinoma. The DSC was chosen for our investigation, because it is a reliable and direct method for study of protein and nucleoprotein complex stability *in situ* [1,2,9,12,13,16].

**Materials and methods** The biopsy tissues were diagnosed at the Oncological Center and Medical State University, and the stage and grade of breast ductal carcinoma were determined using macroscopic description and morphological analysis.

The measurements were performed at the Institute of Physics and Department of Genetics, Tbilisi State University, using a differential scanning microcalorimeter (DSC) with sensitivity of 0.1  $\mu$ W [13]. The volumes of measuring vessels varied from 0.03 to 0.1  $\text{cm}^3$ ; the chosen heating rate was 0.75 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  (the possible scanning rates varied from 0.01 to 2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ), and the temperature range of measurements was from 25 to 140  $^{\circ}\text{C}$ . The exactness of the temperature measurements was not less than 0.05  $^{\circ}\text{C}$ . The error in determination of melting enthalpy ( $\Delta H_m$ ) was not more than 10%. The microcalorimeter (DSC) processor was equipped with all software needed for determination of the denaturation thermodynamic parameters of the investigated biopolymer solutions and tissues, as well as deconvolution of calorimetric curves.

The weight content of biomass in both normal and carcinoma was determined by dry weight, according to the elementary equation:  $m = m_1 - m_0$ , where  $m$  is integral biomass,  $m_1$  is integral mass at 105  $^{\circ}\text{C}$ , and  $m_0$  is total mass of inorganic compounds (ash) at 400 $^{\circ}\text{C}$ .

**Results and thrier discussion.** Figure presents the heat absorption curves of norm (a) and carcinoma duct tissue at different stages of disease (b, c, d).



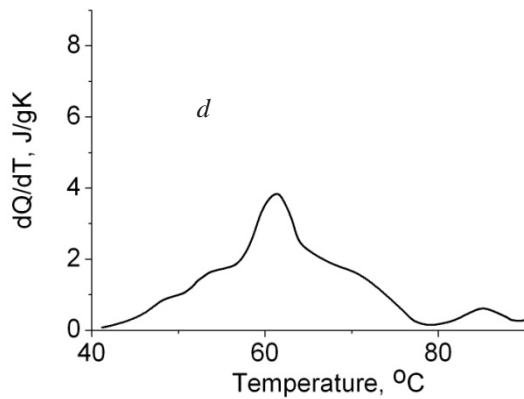


Fig. The excess heat capacity,  $dQ/dT$ , at various temperatures. a – norm; b – ductal carcinoma stage I; c – ductal carcinoma stage II; d – ductal carcinoma stage III

It is seen that the denaturation process in both cases covers a temperature range from 40 to 90°C. In this temperature range, in both cases, three stages of heat absorption are observed at 55, 66, 78°C, and at 48, 55, 60, 85°C in cases of norm and carcinoma, correspondingly. According to numerous data [1,2,9,12,13], these structural transitions correspond to denaturation of cytoplasmatic proteins, RNP complex and microenvironment of cells (ECM). The dominant transition with parameters  $T_d = 66 \pm 1^\circ\text{C}$ ,  $\Delta T_d = 3.2 \pm 0.2^\circ\text{C}$  and  $\Delta C_p^{\text{max}} = 8.9 \text{ cal/gK}$  are observed in case of norm in the range 55-70 C, and in case of carcinoma the dominant transition is strongly changed and has the following parameters of transition  $T_d = 85^\circ\text{C}$ ,  $\Delta T_d = 8 \pm 1.0^\circ\text{C}$ , and  $\Delta C_p^{\text{max}} = 5.1 \text{ cal/gK}$  (curve c). The total denaturation heat ( $\Delta H_d$ ) calculated from area under peaks in the temperature range 40-90°C in case of norm equals to 1.60 J. This value per gram of dry biomass gives a value of  $\Delta H_d = 68.5 \text{ J/g}$  dry biomass. As it is seen, the curve profiles of norm (a) and carcinoma (b, c, d) and denaturation parameters significantly differ from each other. In particular,  $T_d$  of dominant transition decreases by about 6°C, the denaturation interval (a width on half high of heat absorption peak)  $\Delta T_d$  strongly increases. Besides melting enthalpy ( $\Delta H_d$ ) strongly drops and equals 65.0, 58.5 and 52.5 J/g dry biomass for I, II and III stages of carcinoma. A new peak at 85 °C appears in case of carcinoma instead of peak at 78°C in case of norm. The above results give us a possibility to use our method as a new express test together with other existed tests for diagnosis of breast cancer at early stage of the disease, using some mg quantities of biopsy tissue.

Mammary gland tissue contains epithelium and stroma. Mammary epithelial cells form collecting ducts. The formation of ducts is under three types of environment control. The first is long-range endocrine hormones, which include estrogen, progesterone, glucocorticoids, and prolactin. The second is locally acting growth factors, which arise from stromal-epithelial conversation. The third - microenvironmental adhesive signals from the ECM (e.g., integrin),

which control all main aspects of mammary development and function. The ECM of epithelial cells is thin ~ 100 nm thick sheets of glycoproteins, proteoglycans, laminins and cross-linked network of collagen IV fibrils [8]. Stromal matrix components include collagens type I and III, proteoglycans and hyaluronic acid, fibronectin and tenascins, and their composition varies with development [3,15].

The important role in cell-matrix interactions is also played by proteins of basement membrane (BM), which surround all epithelial cells and separate epithelium from stroma and contains proteoglycans and collagen of type IV and laminin a3 [8]. On the basis of biochemical analysis, it was established that collagen concentration in human thigh cartilage, skin of vertebrates, and connective tissues is about 50%, non-collagen proteins ~18% and DNA and RNA are not more than 0.57 and 0.35% respectively [11]. Such significant differences in collagen and DNA concentrations in breast duct tissues is a reason of the intensive heat absorption in the temperature range 64-70 C in case of norm and carcinoma, respectively. The high cooperativity of EMC transition from native to denaturated state -  $\Delta T = 3.2^\circ$  - and high value of melting enthalpy 68.5 J/g dry biomass (curve a) in case of normal duct tissue shows that proteins in composition of matrix are in highly ordered native state. Curves (a, b, c, d) distinctly shows that dominant transition stage in case of carcinoma (stage I, II and III) is shifted to lower temperatures by about 6°,  $\Delta T_d$  is widened by 6-10°, and the melting enthalpy is decreased up to 20% in case stage III, compared to norm. According to theoretical and experimental data on protein denaturation, the decrease of  $T_d$  and  $\Delta H_d$ , and increase of  $\Delta T_d$  show that biopolymer structure is disordered [16]. The study of vertebrates collagen fibril stability at physiological conditions and in composition of various connective tissues, including tissue of thigh cartilage and valve of human heart muscle [5,10,14,16] has shown that their denaturation occur around 66°C with  $\Delta H_d = 70 \text{ J/g}$  dry collagen, and  $\Delta T_d$  is around 3.5 C. The coincidence of these data with our experimental ones gives us a reason to think that the dominant peaks at 66 and 60 C in curves a, b, c, d in Figure really correspond to denaturation of duct tissue ECM collagen fibrils type IV in cases of norm and carcinoma, accordingly. Consequent decrease of  $T_d$ ,  $\Delta H_d$  and increase of  $\Delta T_d$  in case of carcinoma ECM compared to norm demonstrates a strong damage of collagen fibrils in carcinoma. This conclusion is in a good agreement with biochemical data [3,4] according to which peptides are formed due to digestion of matrix proteins by matrix metalloproteases strongly influence on ECM degradation. The observed changes of denaturation parameters of carcinoma biopsy tissue compared to norm may be used as a new express analyses for diagnostics of cancer at early stage of disease using mg quantities of biopsy tissue at high rates of scanning[1,2,5].

## REFERENCES

1. Andronikashvili E, Bregadze V, Monaselidze J. Interactions between Nickel and DNA: Considerations about the Role of Nickel in Carcinogenesis, Metal Ions In Biological Systems. 1988; 23:331.
2. Barboro P, Pasini A, Parodi S, balbi C, Cavazza B, Allera C, Lazzarini G, Patrone E. Chromatin changes in cell transformation: Progressive unfolding of the higher-ordered structure during the evolution of rat hepatocyte nodules. A differential scanning calorimetry study. Biophysical Journal 1993; 65:1690-1699
3. Bissel MJ, Kenny PA, Radisky DC. Microenvironment regulators of tissue structure and function also regulate tumor induction and progression: the role of extracellular matrix and its degrading enzymes. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol. 2005; 70:343-356.
4. Buzza MS, Zamurs L, Sun J. Extracellular matrix remodeling by human granzyme B via cleavage of vitronectin, fibronectin and laminin. J Biol Chem. 2005; 280:23549-23558.
5. Esipova N., Tumanyan V., Katovskaia E., Gorgoshidze M., Mesropyan I., Monaselidze J. "Thermodynamic Characteristics of Collagen in Composition of Pathologic Tissues". 9th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry. Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland, PO3, 1-3, PhandTA 9 2006.
6. Garamszegi N, Garamszegi P, Shehadeh S, Scully P. Extracellular matrix – induced gene expression in human breast cancer cells. Mol Cancer Res. 2009; 7:319-329.
7. Gul GPH, Puddefoot JR, Vinson GP, Wells CA, Carpenter R. Altered cell-matrix contact: a prerequisite for breast cancer metastasis. British Journal of Cancer 1997; 75(5):623-633.
8. Juchenco P.D. Patton B.L. Development and pathogenic mechanisms of basement membrane assembly Curs Pharm Des. 2009, 15:1277-1297.
9. Lezhava T, Monaselidze J, Jokhadze T, Kakauridze N, Khodeli N, Rogava M, et al. Gerontology research in Georgia. Biogerontology. 2010; DOI: 10.1007/s10522-010-9283-6.
10. Miles A, Ghelashvili M, Polymer-in-a-box mechanism for the thermal stabilization of collagen molecules in fibers. J. Biophys, 1999; 76(6):3243.
11. Miur H. The chemistry of the ground substance of joint cartilage. In the joints and synovial fluid/Ed. Sokoloff. New York. 1980:2:27-94.
12. Monaselidze J, Mgeladze G, Chanchalashvili Z, Majagaladze G, Chitadze G. Thermal Properties of Intact Nucleoproteides. J. of Polymer Science 1981; 69:17-20.
13. Monaselidze J, Abuladze M, Asatiani N, Kiziria E, Barbakadze Sh, Majagaladze G, Iobadze M, Tabatadze L, Hoi-Ying Holman, Sapojnikova N. Characterization of Chromium-induced Apoptosis in Cultured Mammalian Cells. A Different Scanning Calorimetry Study. Thermochemia Acta 2006; 44(1):8–15.
14. Monaselidze J, Bakradze N. Calorimetric research of high concentration collagen solutions. Dokl Akad Nauk USSR (Russian). 1969; 189:899-901.
15. Muschler J, Streuli ChH. Cell-matrix interaction in mammary gland development and breast cancer. Cold Spring Harbor Laboratory press. 2010; 2(10):1-17.
16. Privalov PL. Stability of proteins. Proteins which do not present a single cooperative system. Adv Protein Chem. 1982; 35:1–104.
17. Radisky D.C., Levy D.D., Littlepage L.E., Liu H., Fata J.E., Leake D., Godden E.L., Albertson D.G., Nieto M.A., Werb Z., and Bissell M.J. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability. Nature, 2005, 436:123-127.

## SUMMARY

### EXTRACELLULAR MATRIX THERMOSTABILITY OF BREAST GLAND CARCINOMA

<sup>1</sup>Monaselidze J., <sup>1</sup>Lezhava T., <sup>2</sup>Nemsadze G., <sup>3</sup>Kikalishvili L., <sup>3</sup>Ramishvili M.

<sup>1</sup>Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; <sup>2</sup>Oncological Center, Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia; <sup>3</sup>Tbilisi Medical State University

Thermostability of epithelial cell matrix in composition of normal and breast ductal carcinoma tissues at various stages of the disease has been studied in the temperature range 40-90°C with help of differential scanning calorimeter (DSC). It has been shown that the denaturation process has three stages of transition in both cases. The temperatures corresponding to maxima of these structural transitions ( $T_d$ ) in case of normal and ductal carcinoma tissues equals to 55, 66, 78 C and 48, 55, 60, 85°C, respectively. Denaturation enthalpy ( $\Delta H_d$ ) reflects contribution of hydrogen bonds, electrostatic and hydrophobic interactions in stability of native structures of biomacromolecules; in case of normal tissues, it equals 68,5±6.0 J/g dry biomass and decreases up to 52.5±6.0 J/g dry biomass in stage III of the disease. On the basis of presented and published experimental data, it is affirmed that the dominant transitions with  $T_d$  around 66 and 60°C in case of norm and carcinoma, accordingly, correspond to denaturation of collagen IV fibers - the main component of microenvironment of duct epithelial cells (ECM) - and weakly expressed transition stages at 55, 78, 85°C correspond to denaturation of cytoplasmic proteins. It is supposed that the observed significant differences in thermostability, in particular, 6° decrease of the ECM main component collagen, 7° increase of cytoplasmic proteins, and a significant decrease of total  $\Delta H_d$  in case of ductal carcinoma compared to norm may be used as a new express test together with other existed tests for diagnosis of breast

cancer at early stage of disease using some mg quantities of biopsy tissue.

**Key words:** cancer, express test, scanning calorimeter, thermostability of epithelial cell matrix.

## РЕЗЮМЕ

### ТЕРМОСТАБИЛЬНОСТЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА КАРЦИНОМЫ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Монаселидзе Дж.Р., <sup>1</sup>Лежава Т.А., <sup>2</sup>Немсадзе Г.Г., <sup>3</sup>Кикалишвили Л.А., <sup>3</sup>Рамишвили М.Б.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; <sup>2</sup>Онкологический центр министерства здоровья и социального обеспечения Грузии; <sup>3</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Термостабильность здоровой ткани и карциномы протоков грудной железы на различных стадиях болезни исследована с помощью дифференциального сканирующего калориметра (ДСК) в температурном интервале 40-90°C. Было показано, что процесс денатурации протекает трехстадийно в обоих случаях.

Температуры соответствующие этим структурным переходам в случае нормы и карциномы равны 55, 66, 78 и 48, 55, 60 и 85°C соответственно. Энтальпия денатурации, отражающая вклады водородных связей электростатических и гидрофобных взаимодействий в стабильность нативных структур биомолекул, в случае нормальной ткани равна 68,5 Дж/г сухой биомассы, а в случае карциномы она уменьшается до 60, 55 и 48 Дж/г сухой биомассы на 1,2 и 3 стадиях болезни. На основе представленных и литературных экспериментальных данных, утверждается, что доминантные переходы с T<sub>d</sub> около 66 и 60°C в случае нормы и карциномы соответствуют денатурации фибрилл коллагена 4 типа, который является основным компонентом микросреды эпителиальных клеток протока грудной железы, а слабо выраженные переходы при 45, 55, 78 и 85°C соответствуют денатурации цитоплазматических белков. Предполагается, что значительные различия в термостабильности основного компонента внеклеточного матрикса – коллагена на 6<sup>0</sup>, цитоплазматических белков на 7<sup>0</sup> и значительное уменьшение энтальпии денатурации (ΔH<sub>d</sub>) карциномы по сравнению с нормой могут быть использованы как новый экспресс-тест вместе с другими методами для диагностики карциномы груди на ранней стадии болезни на мг количествах биопсированной ткани.

## რეზიუმე

სარძევე ჯირკვლის კარცინომის უჯრედგარე მატრიცის თერმოსტაბილურობა

<sup>1</sup>ჯ. მონასელიძე, <sup>1</sup>თ.ლეჟავა, <sup>2</sup>გ. ნემსაძე,

<sup>3</sup>ლ. კიკალიშვილი, <sup>3</sup>მ. რამიშვილი

<sup>1</sup>თბილისის ივ. ჯავახიშვილის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური უზრუნველყოფის სამინისტროს ონკოლოგიური ცენტრი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შევისწავლეთ ჯანმრთელი ქსოვილისა და სხვადასხვა სტადიის სადინროვანი კარცინომის ბიოფიზიკური ქსოვილის თერმოსტაბილურობა, დიფერენციალური სკანირებადი მიკროკალორიმეტრით (დსკ), 40-90°C ტემპერატურულ შუალედში. ნახევრებია, რომ ორივე შემთხვევაში დენატურაციის პროცესი მოიცავს სამ სტადიას. ამ სტრუქტურული გადასვლების პიკების შესაბამისი ტემპერატურები (T<sub>d</sub>) ნორმისა და სადინროვანი კარცინომის შემთხვევებში შესაბამისად შეადგენს 55,66,78°C და 48,55, 60, 85°C. დენატურაციის ენთალპია (ΔH<sub>d</sub>) ასახავს წყალბადური ბმების, ელექტროსტატიკური და ჰიდროფობული ურთიერთქმედებების წვლილს ბიომაკრომოლეკულების ნატიური სტრუქტურების სტაბილურობაში. ნორმალური ქსოვილების შემთხვევაში მისი მნიშვნელობაა 68,5 6.0ჯ/გ მშრალ ბიომასაზე გათვლით, ხოლო კარცინომის I,II და III სტადიების შემთხვევაში ეს მნიშვნელობა მცირდება 65,0,58,5 და 52,5 ჯ/გ-მდე. წარმოდგენილი და გამოქვეყნებული მონაცემების საფუძველზე დასტურდება, რომ ნორმალური ქსოვილისა და კარცინომას შემთხვევებში დომინანტური გადასვლების თქვადასკლებით 66 და 60°C-ზე შეესაბამება IV ტიპის კოლაგენის ფიბრილების დენატურაციას, რომელიც წარმოდგენს სადინროვანი ეპითელური უჯრედების მიკროგარემოცვის ძირითად კომპონენტს, ხოლო სუსტად გამოხატული გადასვლები 48, 55, 78, 85°C ტემპერატურებზე შეესაბამება ციტოპლაზმური ცილების დენატურაციას. ვფიქრობთ, რომ უჯრედგარე მატრიცის ძირითადი კომპონენტების თერმოსტაბილურობის მნიშვნელოვანი განსხვავება, რომელიც კოლაგენისთვის შეადგენს 6<sup>0</sup>-ს, ხოლო ციტოპლაზმური ცილებისთვის 7<sup>0</sup>-ს, ისევე როგორც ΔH<sub>d</sub>-ის მნიშვნელოვანი შემცირება სადინროვანი კარცინომის შემთხვევაში, ნორმალთან შედარებით, შეიძლება გამოყენებული იყოს როგორც ექსპრეს-ანალიზი, ძუძუს კიბოს ადრეული სტადიის დასადგენ, სხვა არსებულ სადიაგნოზო ტესტებთან ერთად; ამასთან, დსკ ანალიზისთვის საჭიროა ბიოფიზიკური მასალის მხოლოდ რამდენიმე მილიგრამი.

## ВЛИЯНИЕ N-АСЕТЫЛЦИСТЕИНА НА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

Абдуллаев Ф.А.

*Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева, Баку, Азербайджан*

Неуклонно растет число больных с осложненными формами желчнокаменной болезни и поражением внепеченочных желчных протоков, а процент неудовлетворительных результатов не проявляет тенденции к снижению [1,2]. По мнению ряда авторов, функциональная недостаточность печени является наиболее частой причиной смерти больных, оперированных по поводу желчнокаменной болезни с явлениями механической желтухи [1,2,12,14].

Данные литературы свидетельствуют о тяжелых изменениях, развивающихся в паренхиме печени и других жизненно важных органах при механической желтухе [2,3,7]. По мнению большинства исследователей, нарушения энергетического обмена в митохондриях и изменения в соотношениях аденилатциклазной системы являются ведущим процессом в патогенезе поражения печени [3,5,14]. Эти изменения происходят на фоне угнетения антиоксидантной защиты, вследствие депрессии природных антиоксидантов, в том числе ферментов антиоксидантной системы [3,6,7]. Активация перекисной окисления липидов (ПОЛ) является ведущим механизмом, инициирующим повреждение мембранных структур гепатоцитов [3,10,12]. Следует отметить, что именно срывом функциональных компенсаторных возможностей антиоксидантной системы в немалой степени обусловлено прогрессирование дистрофии печени, истощение систем противорадикальной защиты и острой печеночной недостаточности [3,4,9,10]. Наряду с традиционными и широко применяемыми методами лечения механической желтухи и печеночной недостаточности особое значение имеет использование антиоксидантов, внедрение которых в комплексную терапию патогенетически оправдано [3,4,8,11,13].

N-acetylcystein используется для лечения нарушений окисдно-антиоксидантного равновесия в качестве нейтрализующего фактора свободных радикалов. С другой стороны, согласно данным литературы, N-acetylcystein, подавляя выделение цитокинов, нуклеарного фактора каппа – В и снижая выработку адгезивных молекул, оказывает также и противовоспалительное действие [8-10]. Некоторые авторы высказывают предположение о том, что N-acetylcystein, наряду с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, может предупредить морфо-функциональное поражение печени [4,7,8,10,13]. Следует отметить, что работы, посвященные использованию N-acetylcystein-a, особенно

для изучения его противовоспалительного эффекта при механической желтухе весьма немногочисленны.

Целью данного исследования явилось изучение влияния N-acetylcystein-a на показатели тумор-некротического фактора плазмы и функцию печени при моделированной механической желтухе в эксперименте.

**Материал и методы.** С соблюдением правил обращения с экспериментальными животными мы использовали 36 крыс породы Вистар-Альбино весом 250-300 г. Экспериментальные животные находились в специальных клетках (пол и боковые стенки из пластмассы, верх - проволочная сетка), по 2 особи в каждой, со стандартным кормом и питьем; клетки находились при адекватной комнатной температуре с дневным светом. За 12 часов до эксперимента кормление прекращали и с целью анестезии внутримышечно вводили 50 мг/кг кетамина. В области предполагаемого разреза брюшную стенку очищали от волос и кожу обрабатывали 10% поливинилпирролидон-йодовым раствором, после чего лапаротомным разрезом длиной 3 см вскрывали брюшную полость.

Крысы были подразделены в три группы, по 12 крыс в каждой. I группа – основная, II - контрольная группа, III - Sham группа. Крысам III группы при лапаротомии, после выделения и освобождения от окружающих тканей общего желчного протока, проводили под него капроновую №5 нить и, не перевязывая, концы ниток выводили через рану и пластырем фиксировали на коже брюшной стенки.

В I и II группах, после обнаружения супрадуоденальной части общего желчного протока, освобождали его от окружающих тканей, перевязывали тонким №5 капроном дважды в проксимальном и один раз в дистальном направлении и между ними пересекали холедох. В брюшную полость крыс основной группы, начиная с первого дня операции, интраперитонеально, ежедневно, в течение 10 дней вводили по 150 мг/кг 10% N-acetylcystein, а крысам контрольной группы такое же количество физиологического раствора. Все крысы обеих групп на 11 сутки от начала операции, после забора крови для исследования, выводились из эксперимента. Созданная нами модель острой механической желтухи идентична клиническим вариантам механической желтухи желчнокаменной этиологии. 10-дневный срок эксперимента был вполне достаточен для развития нарушений барьерной функции кишечника с развитием



системной эндотоксемии и появления оксидативных стрессовых показателей.

Показатели нарушений функций печени, такие как содержание аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутаминтрансферазы, общего и непрямого билирубина, определялись по общепринятой методике (при температуре 25°C и Hg365 mm). Уровень тумор-некротического фактора (альфа) в плазме определяли путем Enzyme-Linked immunosorbent assay с использованием комплекса мышинного тумор-некротического фактора (Biosource, California, USA).

Результаты исследований обрабатывали на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Windows XP, Word, программы Statistica фирмы Excel.

**Результаты и их обсуждение.** Все крысы в течение эксперимента были живыми и в приеме пищи проблем не возникало. У крыс I и II групп в течение первых 3 дней развилась механическая желтуха, отмечалось резкое увеличение, по сравнению с III группой («Sham»), уровня общего билирубина (особенно за счет его связанной фракции), аланинаминотрансферазы, аспарат-аминонотрансферазы, щелочной фосфатазы и гаммаглутаминтрансферазы. Показатели уровня билирубина в группе «Sham» почти не определялись. В основной группе крыс, получавших интраабдоминально N-acetylcistein, уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтрансферазы оказались достоверно ниже в сравнении с контрольной группой, не получавшей N-acetylcistein (таблица).

Таблица. Показатели содержания ферментов и прямого билирубина по группам

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Группа «Sham»	p
Аспаратаминотрансфераза (МЕ/Л)	322,32±27,04	630,0±39,58	133,9±6,32	<0,001
Аланинаминотрансфераза (МЕ/Л)	98,65±4,07	161,4±4,65	40,9±0,83	<0,001
Гаммаглутаминтрансфераза (МЕ/Л)	44,15±0,86	52,3±1,43	4,22±0,63	<0,001
Щелочная фосфатаза (МЕ/Л)	361,23±13,67	638,06±27,77	241,7±12,55	<0,001
Общий билирубин (мкмоль/л)	6,7±0,32	8,79±0,25	0,26±0,01	<0,001
Прямой билирубин (мкмоль/л)	5,62±0,32	7,66±0,21	-	<0,001

Показатель тумор-некротического фактора в основной группе был низким (150±2,5 mg/ml) по сравнению с контрольной (420±5 mg/ml), в чем, по всей вероятности, и проявлялось действие N-acetylcistein-a как антиоксиданта, оберегающего печеночные клетки от оксидационных травм. Низкие показатели тумор-некротического фактора у крыс основной группы свидетельствуют о сберегательно-барьерной функции N-acetylcistein-a по отношению к печеночным клеткам; с другой стороны, вышеотмеченное может быть связано с дезактивацией nuclear factor-карра В комплекса, так как увеличение ПОЛ при механической желтухе приводит к активации nuclear factor-карра В комплекса, который, в свою очередь, стимулирует выработку таких провоспалительных факторов, как тумор-некротические факторы – интерлейкин-1 и интерлейкин-6. В свою очередь, эти интерлейкины увеличивают выработку усиливающих оксидационную травму от реактивных окислительных метаболитов.

Полученные данные, отражающие функции печени и тумор-некротического фактора согласуются с показателями других исследователей [4,10,11].

Таким образом, на основании полученных экспериментальных данных можно утверждать, что N-acetylcistein подавляет выработку тумор-некротического фактора, защищает печеночные клетки от повреждения оксидативными агентами, что позволяет рекомендовать включение N-acetylcistein в комплексное лечение больных механической желтухой желчнокаменной этиологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арипов У.А., Арипова Н.У., Магруппов Б.А., Исмаилов У.С., Матмурдов С.К. Литогенность желчи у больных желчнокаменной болезнью с различными морфологическими изменениями в ткани печени. Хирургия 2002; 2: 21-23.
2. Вагнер Е.А., Хлебников В.В. и др. Антиоксиданты в лечении больных холелитиазом. Вестн. хирургии 1997; 156 (1): 36-39.
3. Дудник Л.Б., Цюпка А.Н., Шупик М.А., Ахаладзе Г.Г., Гальперин Э.И., Платонова Л.В., Пантас Э.А., Алесенко А.В. Взаимосвязь между показателями пероксидного окисления липидов при механической желтухе и после восстановления желчетока. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2008; 1: 39-42.

4. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 593-597.

5. Assimakopoulos SF, Maroulis I, Patsoukis N, Vagenas K, Scopa CD, Georgiou CD, Vagianos CE. Effect of antioxidant treatments on the gut-liver axis oxidative status and function in bile duct-ligated rats. *World J Surg* 2007; 31: 2023-2032.

6. Fang HQ, Liu YB, Li HJ, Peng SY, Wu YL, Xu B, Wang JW, Li JT, Wang XB. Effects of glycine on plasma and liver tissue changes of TNF-alpha, ET-1 and nitric oxide contents in rats with obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2374-2376.

7. Ito Y, Bethea NW, Baker GL, McCuskey MK, Urbaschek R, McCuskey RS. Hepatic microcirculatory dysfunction during cholestatic liver injury in rats. *Microcirculation* 2003; 10: 421-432.

8. Krähenbühl S, Talos C, Lauterburg BH, Reichen J. Reduced antioxidative capacity in liver mitochondria from bile duct ligated rats. *Hepatology* 1995; 22: 607-612.

9. Nakano H, Fujiwara Y, Kitamura N, Kumada K, Matsumiya A, Sakai H, Hatakeyama T, Yamaguchi M, Jaeck D. Susceptibility to lipopolysaccharide of cholestatic rat

liver produced with bile duct ligation: assessments of the mitochondrial glutathione pool and the effects of N-acetylcysteine. *Eur Surg Res* 2000; 32: 148-154.

10. Nakano H, Boudjema K, Jaeck D, Alexandre E, Imbs P, Chenard MP, Nagasaki H, Kumada K, Wolf P, Cinqualbre J. Amelioration of hepatocellular integrity and inhibition of sinusoidal oxidative stress by N-acetylcysteine pretreatment in cold ischemia-reperfusion injury of rat liver. *Eur Surg Res* 1996; 28: 245-255.

11. Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1677-1689.

12. Sakaguchi S, Furusawa S, Yokota K, Sasaki K, Takayanagi M, Takayanagi Y. The enhancing effect of tumour necrosis factor-alpha on oxidative stress in endotoxemia. *Pharmacol Toxicol* 1996; 79: 259-265.

13. Sheen-Chen SM, Chen HS, Ho HT, Chen WJ, Sheen CC, Eng HL. Effect of bile acid replacement on endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha production in obstructive jaundice. *World J Surg* 2002; 26: 448-450.

14. Verhasselt V, Vanden Berghe W, Vanderheyde N, Willems F, Haegeman G, Goldman M. N-acetyl-L-cysteine inhibits primary human T cell responses at the dendritic cell level: association with NFkappaB inhibition. *J Immunol* 1999; 162: 2569-2574.

## SUMMARY

### THE EFFECT OF N-ACETYLCYSTEINE ON HEPATIC FUNCTION IN PATIENTS SUFFERING FROM MECHANICAL JAUNDICE OF CHOLELITHIC ETIOLOGY

Abdullayev F.

*Scientific Center of Surgery after M.A. Topchubashov, Baku, Azerbaijan*

The effect of N- acetylcysteine on the level of tumor necrosis factor-a (TNF- $\alpha$ ) and liver parenchyma injury in an experimental rat model of obstructive jaundice were investigated. Thirty-six Wistar-Albino rats weighing 250- 300 g were randomly divided into three groups of 12 animals in each, as sham-operated, bile duct ligated plus N- acetylcysteine (treatment), bile duct ligated plus saline administered (control). After the operation, the rats in treatment and control groups were administered NAC and saline, respectively. After 10 days of treatment, liver function tests were performed and

plasma TNF-a levels were determined in all rats to assess the parenchymal damage. Parenchymal damage and plasma TNF- $\alpha$  level were significantly lower in the treatment group, compared with the control group. N-Acetylcysteine can be useful in decreasing the parenchymal damage in the liver and suppress the plasma TNF- $\alpha$  level in experimental obstructive jaundice.

**Key words:** N- acetylcysteine, plasma TNF- $\alpha$  level, experimental obstructive jaundice, damaged liver parenchyma.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ N-АСЕТИЛЦИСТЕИНА НА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

Абдуллаев Ф.А.

*Научный центр хирургии им. М.А. Топчибаева, Баку, Азербайджан*

Целью исследования явилось изучение влияния N-acetylcistein-a на показатели тумор-некротического фактора плазмы и функции печени при модели-

рованной механической желтухе в эксперименте у 36 крыс породы Вистар-Альбино весом 250-300 г. Крысы были подразделены на 3 группы, по 12 особей

в каждой. В брюшную полость крыс основной группы, с первого дня операции, интраперитонеально, ежедневно, в течение 10 дней вводили по 150 мг/кг 10% N-acetylcystein-a, а крысам контрольной группы такое же количество физиологического раствора. У крыс III группы подведенная под холедох лигатура не перевязывалась (Sham). Крысы I и II групп на 11 сутки выводились из эксперимента. В группе крыс, получавших интраабдоминально N-acetylcystein, уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и гаммаглут-

таминтрансферазы оказались достоверно ниже в сравнении с контрольной группой, не получавшей N-acetylcystein.

На основании полученных экспериментальных данных можно утверждать, что N-acetylcystein подавляет выработку тумор-некротического фактора, защищает печеночные клетки от повреждения оксидативными агентами, что позволяет рекомендовать его включение в комплексное лечение больных механической желтухой желчнокаменной этиологии.

### რეზიუმე

N-acetylcystein-ის გავლენა ვირთაგვას ღვიძლის ფუნქციებზე მექანიკური სიყვითლის განვითარებისას

ფ. აბდულაევი

მ.ა. თოფჩიბაშვილის სახ. ქირურგიის სამეცნიერო ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანი

შრომის მიზანს წარმოადგენდა N-acetylcystein-ის ზემოქმედების შესწავლა პლაზმის ტუმორ-ნეკროზულ ფაქტორსა და ღვიძლის ფუნქციებზე ექსპერიმენტში, მოდელირებული მექანიკური სიყვითლის განვითარებისას. ექსპერიმენტი ჩატარდა ვისტარ-ალბინო ჯიშის 36 ვირთაგვაზე, წონით 250-300 გ, რომლებიც დაიყო 3 ჯგუფად – თითოეულში 12 ვირთაგვას რაოდენობით. ძირითადი ჯგუფის ვირთაგვების მუცლის ღრუში ოპერაციის პირველივე დღიდან, ინტრაპერიტონეალურად, ყოველდღე, 10 დღის განმავლობაში შეყავდათ 100%-იანი N-acetylcystein-ის 150 მგ/კგ, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებისათვის კი – ფიზიოლოგიური ხსნარი იმავე რაოდენობით. III ჯგუფის ვირთაგვებს ქოლედოქუსის ქვეშ გატარებული ლიგატურა არ იკვანძებოდა (Sham). I და II ჯგუფის ვირთაგვები ექსპერი-

მენტიდან გამოჰყავდათ მე-11 დღეს. ვირთაგვების ჯგუფში, რომელთაც ინტრააბდომინალურად შეყვანილი ჰქონდათ N-acetylcystein-ი, ალანინამინოტრანსფერაზის, ასპარტამინოტრანსფერაზის და ტუტე ფოსფორაზის დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაქვეითდა კონტროლთან შედარებით ( $p<0,001$ ).

ექსპერიმენტში მიღებული მონაცემების საფუძველზე ავტორი ასკვნის, რომ N-acetylcystein-ი იწვევს ტუმორ-ნეკროზული ფაქტორის გამოშვების დათრგუნვას, იცავს ღვიძლის უჯრედების დაზიანებას ოქსიდატური აგენტებით, რაც საფუძველს აძლევს ავტორს რეკომენდაცია გაუწიოს N-acetylcystein-ის ჩართვას მექანიკური სიყვითლით დასნეულებულ ავადმყოფთა მკურნალობის კომპლექსურ სქემაში.

## THE MORPHOLOGY AND PATHOGENESIS OF LESIONS IN MICE BRAIN CORTEX UNDER INFLUENZA VIRUS A (H3N1 1/62) INFECTION

<sup>1</sup>Abashidze T., <sup>1,2</sup>Gogiashvili L., <sup>2</sup>Tsagareli Z.

<sup>1</sup>A High Medical School "Aieti"; <sup>2</sup>A.N. Natishvili Institute  
of Morphology of Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Pathohistological and electron-microscopic substrate of neurovirus infections studied quite extensively, especially, virus group Togaviridae, Flavivirus. The same may be observed on ultrastructural pathology of the brain with fury,

herpes infections, polioviral and demyelinating infections. At the same time, the pathology, caused by so-called "non neurotropic" virus infections, is not well understood. The urgency of the problem is not just the nature of the epy- and

pandemic influenza with enormous human and economic troubles but that frequency lesion, if CNS damages is the second after respiratory [1,4,8,12-14].

Blood-brain barrier (BBB), with of structural components, creates the premise not only anti-virus protection, but also “creates” an enabling environment for the persistence of the virus, du low complement titration that are not able to give the cytolysis effect of immune complexes. There are a number of features in the CNS contributing to the persistence of the virus. In addition to the above mentioned these include: 1) mostly humoral factors of immune protection; 2) existence of special cells of mononuclear phagocytic system-microglial cells; 3) low capacity to develop interferon [2]. So far, the question remains – what are the qualitative differences in morphological and pathogenetic entity lesion in viral influenza infection.

On modern views, between the protein component of neurons and proteins of influenza A viruses there is a tropism. It is possible that influenza virus antigen trigger of a immunopathological reaction of discrete populations of the CNS, such as the Purkinje cells and granular cells of the cerebellum, hippocampus, Corpus striatum, reticular formation [5]. A long persistence focus of influenza virus genome in the CNS structures are endotheliocytes and activated mononuclear cells, their activity factor, is the so-called “nitroxydergy” is sinapsis in the CNS. Replicating virus strains type (H3N1) and (H3N2) sometimes causes the axons demyelination which may be explain by permissing nature of the infection [10,11].

In this context, it is essential to determine the existence of lesions, viral inclusions in cells, rather than the characteristic of pathological changes. Moreover, according to our research, development of the ultrastructural changes in cells clearly relate to the phases of reproduction of the virus: penetration, reproductions and composition itself and the virus elimination from entering cells.

Influenza A viruses or their genomes (surface glycoproteins, hemagglutinin and neuraminidase) have been detected in cerebrospinal fluid [6,7], and viral proteins have been found in brain tissue [4,8].

Our own examinations, performed in the period from 1996, have shown a direct cytopathic effect of influenza A virus (H3N1; H3N2, Yong Kong 1/68) on nuclei of medulla oblongata, parasympathetic nervous system with its primary damage [13], like severe pathomorphologic changes in the lung surfactant system, lymphocytes apoptosis, the primary effect in neuroglia, especially the blood–brain barrier (BBB) in the wide range of myelin membrane disintegration. The reciprocal reaction of brain stem structures is manifested in glial reaction, mainly satellites increase in large volume neurocyte amount, that is not characteristic of the normal, a great uniformity of neurons, disorientation

and damage of brain cytoarchitectonics. The performed examinations enable us to conclude that neural involvement following influenza A virus strain H3N1 or H3N2 1/68 can be serious. The neural transport of viruses from the periphery to the CNS is not well investigated but we and other authors have demonstrated on the CBA mice models that n. vagus, nuclei of m. oblongata and brain stem are most affected [3,9,13].

However, despite this information, no studies have performed on longterm neuromorphologic data in surviving hosts.

The aim of study is to reveal pathologic changes of brain cortex nervous elements in influenza A virus infection in experiment and to clarify neural disturbance by analyzing their ultrastructural findings in mice under experimental influenza virus infection in first 16 days of experiences.

**Materials and methods.** All experiments using live A Hong Kong H3N1 viruses were performed in a biosafety level-3 laboratory approved for use by Georgian Disease Control Center.

All animal experiments were concluded in conditions based on the Guidline Principles on Animal Experimentation of Iv. Djavakhichvili Tbilisi State University Ethic commission.

Highly pathogenic A /Hong Kong/ 1/68 (H3N1) virus strains in 1996-2009 epidemic period in Georgia were collected from Virusology Departement of Institute of Medical Biothechnology (Tbilisi).

Virus stock preparation on inoculation on mice. Stock viruses were prepared by propagating A /Hong Kong/ 1/68 (H3N1) influenza virus for passages in the brain of chicks.

Influenza A virus strain H3N1 1/68, passages in the air sacs of 3-days old chicken and 5 passages in the brain of chicks. Detection of ELD50 (100% mortality for 3 – day – old chicks on air infection) and neuropathogenecity in laboratory white mice on intranasal infusion (6). Agglutination titer after a twice passage in hen embrions was 160 u, DL – 50%. The animals were sacrificed after 24, 48 and 72 hours and on 5, 16 days. Every experimental group consisted of 7 animals (total number 7x5= 35), the control on – 8. They were by intraperitoneal injection of Hexonal solution 100 mg/kg dose. Specimens was taken from the parietotemporal cortex. At necropsy on postinfection days 2 an exudative endobronchitis was observed throughout the lung. Paraffin simples were stained by Hematoxylin – eosin and Nissl’s methods. Other part of the material was embedded in Epon – Araldite for Electron microscopic study. For orientation purpose the cubes were cut into 0,5 $\mu$  semithin sections, stained with Toluidin-blue and studied under

the light microscope. Sections for electron microscopy: LKB-microtomes, double contrast: Lead Citrate and Uranil Acetate, photography: Tesla BS500 Electron microscope.

**Morphometrical study methods.** At microphotographs from simples stained by Nissl, measured central cross section area of neurons in layer V parieto-temporal cortex by planimetric method (x90) for 50 measurements on each observation period. "Polar planimeter PP-2" was used. This area (S) was measured for cross-section that passes through the nucleolus and the beginning of apical dendrite. Volume fraction ( $V_v$ ) is a ratio of soma and nuclei of gliocytes and endothelyocytes in  $1\text{cm}^3$  of tissue and is expressed as a percentage (%). Data were compared with the same parameters from 10 samples in control group.

All neurons in similar area from control group were divided into four categories (table).

- 1) Very large neurons -  $585\text{-}845\ \mu\text{m}^2$
- 2) Large neurons -  $390\text{-}585\ \mu\text{m}^2$
- 3) Neurons of medium size-from 130 to  $325\ \mu\text{m}^2$
- 4) Neurons of small size from 65- $130\ \mu\text{m}^2$

Volum fraction of neurons in control group in the "test-fields" ranged between  $65\text{-}520\ \text{mm}^3$  (table), bearing in mind that all options area (level) on neurons are evenly, which is the most objective cytoarchitectonic picture of intact laboratory mice brain.

Table. Central cross section in  $\text{sq}^2$  of neurons in %

control		3 days	5 days	16 days
Vv	%			
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
65,0	8,0	0,0	0,8	7,7
130,0	16,0	20,0	9,2	13,5
195,0	16,3	46,0	33,6	32,7
260,0	16,3	24,4	23,1	16,5
325,0	13,3	6,0	28,6	15,4
455,0	7,3	0,0	0,0	1,9
520,0	1,1	0,0	0,0	0,0
585,0	0,0	0,0	0,0	0,0
650,0	0,0	2,0	0,0	0,0
715,0	0,0	0,0	0,0	0,0
780,0	0,0	2,0	0,0	0,0
845,0	0,0	2,0	0,8	0,0

**Results and their discussion.** The analysis of microscopic changes after 24 hours of virus intranasal inoculation has revealed the presence of a vast edema in various regions of the cortex. Neurohistological examinations have found the presence of necrosis foci in the precapillary tissue lead-

ing to the creation and expansion of spaces in the form of perivascular astrocyte "sleeves" (fig. 1).

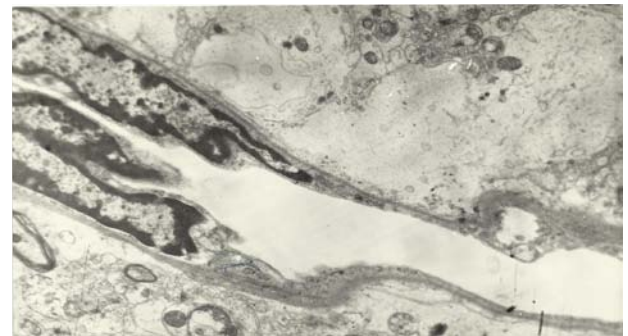


Fig. 1. A/Hong Kong 1/68/H3N1 influenza virus inducing morphological changes in mice brain cortex after 24 hour of intranasal inoculation. Large perivascular astrocytes "sleeves" provoke neuron. Parietotemporal cortex, EM x12000

Pathogenetic significance of observed changes in the virus invasion into the cell is that it increases the permeability of the BBB, which allows the virus to penetrate from the bloodstream into the CNS, as many factors contribute to intoxication. Severe destructive changes in neurons after 24-48 hours of experience follow from reproductions of genomic structure of virus. An example is damage to myelin in a wide range from small foci of lamell dissection (fig. 2) until the collapse of internal mesaxon and axoplasm degeneration. As a consequence axoplasm seems like the only way to transport the viral genome as in retrograde and anterograde direction. It is based on electron-microscopic studies to identify and clarify the intracellular process genomic structure of formation in CNS due to influenza virus infection.

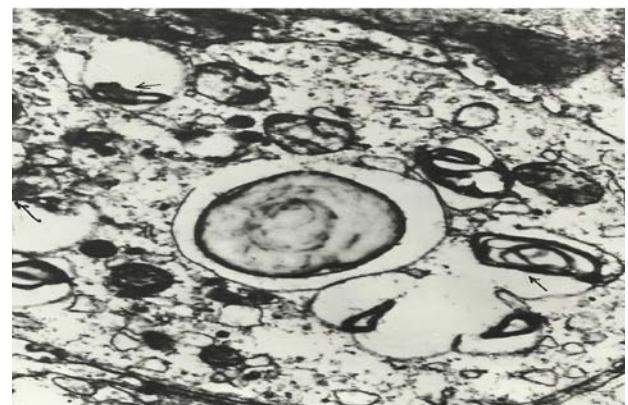


Fig. 2. Foci of myelin ( $\uparrow$ ) damage with collapse of internal mesaxon and axoplasm degeneration, after 48 hours of experience. EM x16000

The cortical neurons reveal total chromatolysis with edema and karyorrhexis and appearance of the "Shade" cells (fig. 3). The pia mater revealed fibrinoid necrosis and plasmorrhagia arterioles of while in the marginal zones of the preserved neurons experienced hyperchromatosis.

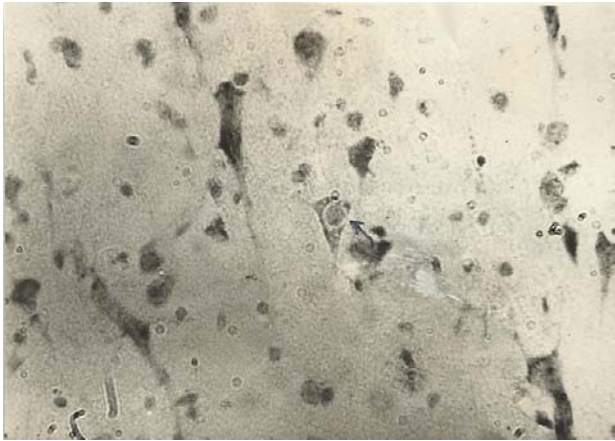


Fig. 3. Cortical neurons chromatolysis “shade” cells appearance and simultaneous reaction of glial cells, after 24 hour of virus inoculation. Nissl stain, x160

48 hours later perivascular accumulations of plasmatic cells and lymphocytes; a sharp edema also added to the above-mentioned changes. The marginal regions of both white and gray matter revealed colliquative necrosis and the pattern of discirculatory changes. Basophilic inclusions were found in large neuron nuclei and cytoplasm. In general necrotic zones show a typical picture of CNS injury with influenza virus.

Within 48-72 hours after inoculation of the virus rapidly decreasing number of cells in the range of manly mean area is show (table). Against this background, the individual large neurons, that are not typical for the “intact cortex”.

We believe that such a move violates spatial orientation in the cortex, as evidenced by the greater size neurons and more monomorphocyty and less differentiation.

According to our data (table), further development of changes in 5-16 days after inoculation of virus does not significantly affect the structural reorganization of the studied areas of cortex, limited only quantity deviations. This thesis is supported by the advent of very small and large cells and a complete disappearance of the very large hypertrophic neurons in the 20% zone.

Therefore, in the early stages of inoculation of virus non-specific changes prevail such swelling of neuron soma and nuclei. More typical is ultracellular shifts in form of hypertrophy and transformation of granular endoplasmic reticulum membranes in neurons. Lysis of mesaxon and its distinction, that points to the axon as one means of transport in the structure of the CNS viral particle, lipofuscin cluster and granules accumulation suggest this thesis.

48-72 hours later the glial cell reaction was rather pronounced, perivascular astrocytes were seen with the “juicy” sharply visible nuclei.

During 5-16 days of the experiment meninges vessel dilation and perivascular edema were seen in the brain cortex of the experimental animals. Cortical neurons were swollen and were in the state of total chromatolysis, some of them were at the karyolysis stage, “shade” cells were seen usually. The upper layers of the cortex became empty, while “dark” cells appeared among nerve cells in III-IV layers in addition to the above-mentioned changes.

Summarizing results of supervision, it is possible to conclude the following. Normal citoarchitectonics of V layer of the subsequent areas of a brain cortex varies depending on duration of the postoculation period. Within the first 3 days reaction is more considerable – in safe range  $V_v$  occurs shift of a parity of volume fractions ( $V_v$ ), 20%  $V_v$ , against sharp decrease in the sizes of neurons of medium class and occurrence of very large cells that are not typical to a picture of the intact cortex. We consider the given changes by a direct consequence of influenza of genomic structures of the virus leading to more monotomy of the sizes of neurons and less differentiation of elements. In 5-16 days the hypertrophied neurons completely disappear, accordingly 20% to a zone parameters of cells are stable. Ultrastructural changes are connected as with oppression of synthesis of own proteins in a cells, and its consumption of energy [3,4].

Thus, nerve cells in layer V of the cerebral cortex of mice respond to infection with influenza virus by complex changes: acute swelling, chromatolysis, vacuolization, shrinkage and neuronophagia.

Quantitative changes in the “acute” phase of infection up to 72 hours to testify of cortex cytoarchitectonics in the form of lower differentiation and higher monotony size of neurons with their polarization from very small cells to large, hypertrophied, which is unusual for the “intact” model of brain.

## REFERENCES

1. Fitch M.T., Silver J. CNS injury, glial cars and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Exp. Neurol.* 2008; 209(2): 294-301.
2. Gomez-Tortosa E., Newell K., Irizarry M., Sanders J., Hyman B. Alpha synuclein immunoreactivity in dementia with Lewy bodies: morphological staining and comparison with ubiquitin immunostaining. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2000; 99(4): 352-357.
3. Hampton D.W., Seitz A., Chen P., Heber-Katz E. Altered CNS response to injuri in the MRL/MpJ mouse. *Neuroscience* 2004; 127: 821-832.
4. Jang H., Boltz D., Strum-Ramirez K., Shepherd K.R. et al. Higly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc. of the National Academy of Sciences of USA (PNAS)* 2009; 106 (33): 14063-14068.

5. Katz J., Lu X., Tumply T.M., Smith C. et al. Molecular Correlate of Influenza AH5N1 virus Pathogenesis in Mice. *J. Virol.* 2000; 74 (22): 10807-10810.
6. Kuiken T., van den Brand J., van Ried D., Pantin-Jackwood M., Swayne D.E. Comparative pathology of select agent influenza a virus infection. *Veterinary Pathology* 2010; 47(5): 893-914.
7. Lipatov A.S., Vrauss S., Guan Y., Peiris M., Rehg G., Perez and Webster R.G. Neurovirulence in Mice of H5N1 Influenza Virus Genotypes Isolated from Hong Kong Poultry in 2001. *J. Virol.* 2003; 77 (6): 3816-3823.
8. Matsuda K., Park C.H., Sunden Y., Kimura T. et al. The vagus Nerve is One Route of Transntural Invasion for Intranasally Inoculated Influenza A virus in Mice. *Vet Pathol.* 2004; 41: 101-107.
9. Mubareka S., Lowen A., Steel J., Coates A. et al. Transmission Influenza Virus via Acrosols and Fomites in the Guinea Pig Model. *The Journal of Infections tiseases* 2009; 199 (6): 858-865.
10. Nishimura H., Itamura Sh., Iwasaki T., Kurata T. and Tashiro M. Characterization of human influenza (H5N1) virus infection in mice: neuro-pneumo-and adipotopic infection. *J. of General Virology* 2000; 81: 2503-2510.
11. Park C.Y., Ishinaka M., Takada A., Kiba Y. et al. The invasion rouns of neurovirulent A /Hong Kong/ 483/97 (H5N1) influenza virus into the central nervous zyttem after respiratory infection in mice. *Arch. Virol.* 2002; 147: 1425-1436.
12. Tiffany G., Sheu, Varongh M. Deyde, Margaret Okomo – Adluambo, Rebecca J. Cjoarton et al. Sur Veillance for Neuraminidase inhibitor Resistance among Humtn influenza A and B viruses circulating Wold wide from 2004 to 2008. *Antimicrobial Agusts and Chemotheraphy*, 2008; 52(9): 3284-3292.
13. Tsagareli Z., Gogiashvili L. The morphogenesis of the nuclei nervus vagus injuri in medulla oblongata under experimental influenza virus after plaferon-LB administration. *Allergologia i immunologia in russ.* 2006; (5): 573-575.
14. Uyoeki T.M. Humen Infuction with Highly pathodenic Influenza virus: Review of Clinical Issnes – Oxford Journal – Medicine, *Clinical Infectious tiseases* 2009; 49(2): 279-29.

## SUMMARY

### THE MORPHOLOGY AND PATHOGENESIS OF LESIONS IN MICE BRAIN CORTEX UNDER INFLUENZA VIRUS A (H3N1 1/62) INFECTION

<sup>1</sup>Abashidze T., <sup>1,2</sup>Gogiashvili L., <sup>2</sup>Tsagareli Z.

<sup>1</sup>A High Medical School “Aieti”; <sup>2</sup>A.N. Natishvili Institute of morphology of Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The aim of study was to reveal pathologic changes of brain cortex nervous elements in influenza A virus infection in experiment and to clarify neural disturbances by analyzing their ultrastructural findings in mice under experimental influenza virus infection in first 16 days of experiences.

Ultrastructural and histological appearance also volume fraction of neurons from parieto-temporal cortex in 6-week-old mice were carried out after 24, 48-72 hours and 5-16 days of intranasal inoculation of influenza virus A (H3N1 1/62) Hong Kong.

Nerve cells in layer V of the cerebral cortex of mice respond to infection with influenza virus by complex changes: acute swelling, chromatolysis, vacuolization, shrinkage and neuronophagia.

Quantitative changes in the “acute” phase of infection up to 72 hours to testify of cortex cytoarchitectonic in the form of lower differentiation and higher monotony size of neurons with their polarization from very small cells to large, hypertrophied, which is unusual for the “intact” model of brain.

**Key words:** virus A (H3N1 1/62) Hong Kong, cerebral cortex of mice, nerve cells.

## РЕЗЮМЕ

### МОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИРУСНОМ ГРИППЕ ТИПА А (H3N1) 1/62

<sup>1</sup>Абашидзе Т.Т., <sup>1,2</sup>Гогияшвили Л.Е., <sup>2</sup>Цагарели З.Г.

<sup>1</sup>Высшая медицинская школа “Аиети”, <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Нативили, Тбилиси, Грузия

Изучены гисто- и ультраструктура, а также объемные фракции нейронов в парieto-темпоральной коре больших полушарий головного мозга у лабораторных мышей в возрасте 6 недель, 24, 48-72 часа, 5 и 16 суток спустя после интраназальной инокуляции суспензии вируса гриппа А (H3N1) 1/62 Гонконг.

Показано, что ответная реакция структурных элементов слоев III-V коры выражается в резком отеке астроцитарного компонента гемато-энцефалического барьера, вакуолизации и хроматолизе нейронов и нейронофагии.

В период 24-72 часов после инокуляции вируса в слое V коры появляется класс очень крупных нейронов, что нехарактерно для цитоархитектоники коры в норме, спустя 5-16 суток на фоне исчезновения гипертрофированных нейронов отмечается картина большей однородности и меньшей дифференциации нейронов с одновременным усилением реакции нейроглии, что в суммарном эффекте выражается в нарушении цитоархитектоники коры.

## რეზიუმე

თავის თავის ტვინის დიდი ჰემისფერობის ქერქის დაზიანების მორფოლოგია და პათოგენეზი ტიპის (H3N1) 1/62 ჰონგკონგ ვირუსული გრიპის დროს

თ. აბაშიძე<sup>1</sup>, ლ. გოგიაშვილი<sup>1,2</sup>, ზ. ცაგარელი<sup>2</sup>

<sup>1</sup>უმაღლესი სამედიცინო სკოლა “აიეტი”; <sup>2</sup>ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ნ თვის ასაკის უჯრო ლაბორატორიულ თავებში შესწავლილია პარიეტო-ტემპორარული ქერქის ჰემო-ენცეფალური ბარიერისა და ნეირონების ჰისტო-და ულტრასტრუქტურა, ნეირონთა მოცულობითი ფრაქციების განაწილება A ტიპის გრიპის (H3N1) 1/62 ვირუსის ინტრანაზალური ინოკულაციიდან 24, 48, 72 საათის, 5 და 16 დღის შემდეგ.

ქერქის V შრის სტრუქტურათა საპასუხო რეაქციები გამოვლინდა ჰემატო-ენცეფალური ბარიერის ასტროციტული კომპონენტის მკვეთრი შეშუპებით, ნეირონთა ქრომატოლიზით, ვაკუოლიზაციით და ნეირონოფაგიით.

ინოკულაციიდან 24-72 საათის პერიოდში V შრის ნეირონთა მოცულობით ფრაქციებში გაჩნდა ძალზე მსხვილი ნეირონები, რაც არ ახასიათებს ქერქის ნორმულ ციტოარქიტექტონიკას, ინოკულაციიდან 5-16 დღის პერიოდში, ჰიპერტროფიული ნეირონების გაქრობის პარალელურად, ნეიროგლიის რეაქციის გააქტივების ფონზე, ქერქის III და V შრეებში აღინიშნა მოცულობითი ფრაქციების მისხედვით უფრო ერთგვაროვანი და დაბალი დიფერენციაციის ელემენტების სიჭარბე, რაც, ზოგადად, ქერქის ციტოარქიტექტონიკის დეზორგანიზაციას მიუთითებს.

## CORRELATION OF ATHEROGENETIC BIOMARKERS AND ESTRADIOL CHANGES IN POSTMENOPAUSE

Ratiani L., Parkosadze G., Koptonashvili L., Ormotsadze G., Sulaqvelidze M., Sanikidze T.

*Tbilisi State Medical University; Life Science Research Center, Tbilisi Georgia*

Heart disease is a major cause of morbidity and mortality in women. It is well known that there is an increase in cardiovascular disease and cardiovascular risk factors after menopause, but it is still unclear whether the change in risk factors after menopause is only related to the aging process or is principally due to estrogen deprivation.

In spite of the fact, that occurrence and morbidity of atherosclerosis have decreased by 30% in the US and Western Europe countries due to combined effects of scientific research and aggressive medical intervention, it still remains as a major cause of death. However, documented cases of atherosclerosis in Georgia have been increased by 40% and, moreover, the disease is occurring with increased frequency and greater severity in younger adults. Thus, prevention of atherosclerosis as well as its detection at early stages of the disease is very important.

A number of causative agents for atherosclerosis have been proposed, separately or in combination: dyslipidemia, hypertension, aging, chemical mutagens or viruses, environmental agents, stress, diabetes, toxins, tobacco, genetic factors, strained lifestyle, low physical activity. According to the recent data, diseases caused by atherosclerosis are

equally apportioned in population, in males as well as in females. Nevertheless, in postmenopausal women there is age-related sudden decrease in estrogen level. Menopause is the natural physiological phase of woman life, which is associated with a loss of follicular activity of ovary. During postmenopausal age estrogens are mainly produced from aromatization of androgens in peripheric adipose tissue. In postmenopausal women an increase (but not enough) of production of extragonadal estrogens determines high risk of onset of metabolic syndrome associated diseases, like atherosclerosis among them. Consequently, at this age in women there are frequent metabolic abnormalities, life quality deterioration, sudden increase of cardiovascular diseases [4], high morbidity risk, which together with these risk-factors are related to changes in hormonal status (lack of antioxidant, anti-inflammatory estrogens), which are characterized by stimulatory action of NO-synthase [7].

The impact estradiol changes on atherogenesis biomarkers in menopause and postmanopause on early atherogenesis are less well known. This study examined whether these changes are associated with progression of atherogenesis among women at midlife.



The main goal of the research is to determine age-related changes in significant parameters (lipid profile, fibrinogen, CRP, estradiol concentration, antioxidant enzymes activity) that will be of diagnostic importance in development of atherogenesis in postmenopause.

**Materials and methods.** *Clinical research:* Two groups of women at the age of less than 45 years (reproduction age group) and more than 45 years (menopause age group) were investigated and compared with each other. In each group we investigated the well known biomarkers of atherogenesis, particularly lipid profile, CRP, fibrinogen, antioxidant enzymes activity, serum glucose.

Subjects were undergone preliminary screening for body mass index, arterial blood pressure, history of arterial hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, or stroke, angina pectoris, family history of coronary artery disease, intima-media thickness (IMT). Extensive data were collected regarding smoking, diet, physical activity, lifestyle factors, exposure to toxic materials, etc. Blood was collected from each of these patients and analyzed (estrogens, fibrinogen, CRP content, lipid spectrum (LDL, HDL, TC, VLDL, Tg), antioxidant enzymes activity).

*Exclusion criteria* – cystic disease, oophorectomy, hormone therapy. Lipid spectrum was measured by enzyme colorimetric method.

CPR quantitative determination was carried out by means of Quick Read Analyzer. Quantitative determination of fibrinogen concentration was performed by kaolin. In order to determine activity of antioxidant enzymes packed red blood cell lysate of patients' blood was prepared. Hemoglobin concentration was measured in 1 ml of red blood cell lysate.

*Determination of the superoxide dismutase activity.* Incubation area consisted of 5050mM potassium phosphate, 50 µM nitrotetrasolium blue, (NBT), 150 µM NADPH and 50 µM phenazonium methyl sulphate. The reaction was

started by adding 50 µM lysate. Observation was carried out spectrophotometrically at 540 nm for 5 minutes. The change in the restored nitrotetrasolium blue was calculated using international units for 1 g hemoglobin.

*Determination of the glutathione reductase activity.* Incubation area consisted of 67 mM sodium phosphate, 27 µM oxidized glutathione, 20 µM NADPH pH 6.6. The reaction was started by adding 50 µM packed red blood cell lysate. Observation was carried out spectrophotometrically at 340 nm for 5 minutes. The change in the oxidized NADPH was calculated using international units for 1 g hemoglobin.

*Determination of catalase activity.* Incubation area consisted of 50 mM potassium phosphate, 0.06% hydrogen peroxide pH 6.6. The reaction was started by adding 20 µM packed red blood cell lysate. Observation was carried out spectrophotometrically at 240 nm in every 10 sec for 60 seconds. The change in concentration of disintegrated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - was calculated using international units for 1 g hemoglobin. Estrogens content in peripheral blood the was measured by ELISA method.

Statistical analyses of the obtained results were performed by SPSS (version 10.0) program package. Result were obtained in form of standard deviation of average values. Difference between groups was assessed by student t+ criterion. In all cases statistical confidentiality was defined according to < 0.05 index. In order to determine the relationship between the obtained parameters correlation analyses were carried out.

**Results and their discussion.** The blood laboratory indices of 21 reproductive and 45 postmenopausal women with atherosclerosis-induced cardiovascular diseases were studied (table). According to the results given in the table we can conclude that in the blood of reproductive and postmenopausal women with atherosclerosis-induced cardiovascular diseases age-dependent changes in studied indices are revealed (Fig. 1).

Table. Results of blood laboratory analyses in women with atherosclerosis-induced cardiovascular diseases

Parameter		Atherosclerosis-induced cardiovascular diseases	
		Reproductive Age	Menopause
Estradiol ng/ml		0,52±0,034	0,41±0,024
Fibrinogen		4,28±0,386	5,12±0,319
CRP mg/l		8,0±0,459	8,22±0,326
Lipid specter	LDL mmol/l	3,20±0,421	4,11±0,214
	HDL mmol/l	1,09±0,0311	0,96±0,053
	VLDL mmol/l	0,97±0,431	1,12±0,2
	TG mmol/l	1,84±0,132	2,13±0,125
	Total Cholesterol, mmol/l	3,28±0,251	5,18±0,42
Antioxidant enzymes	Catalase U/ 1gr. hem	12,08±0,711	18,02±2,299
	SOD U/ 1gr. hem	2,34±0,471	3,02±0,274
	GR U/ 1gr. hem	9,03±0,421	5,63±0,387
Glucose mmol/l		4,08±0,222	5,83±0,214

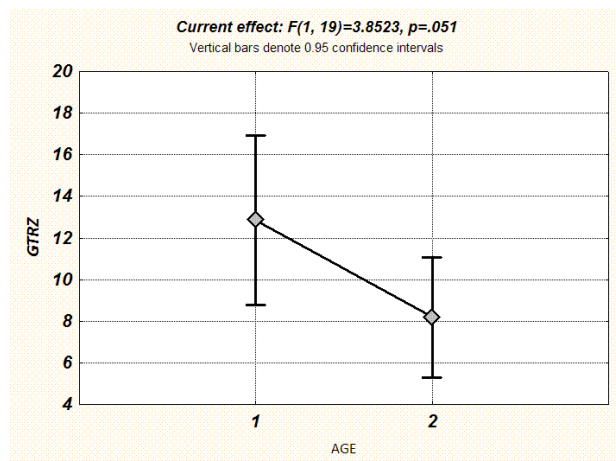
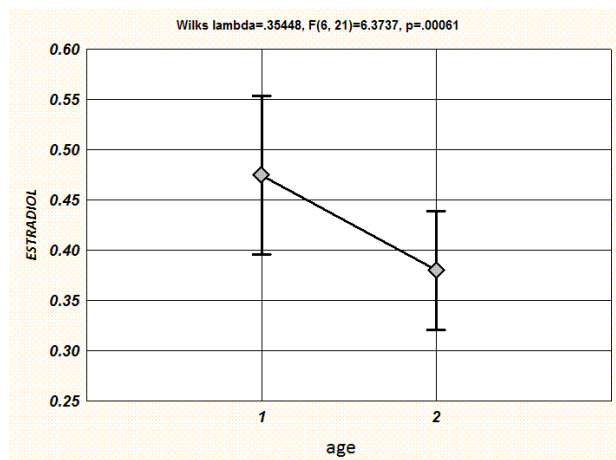
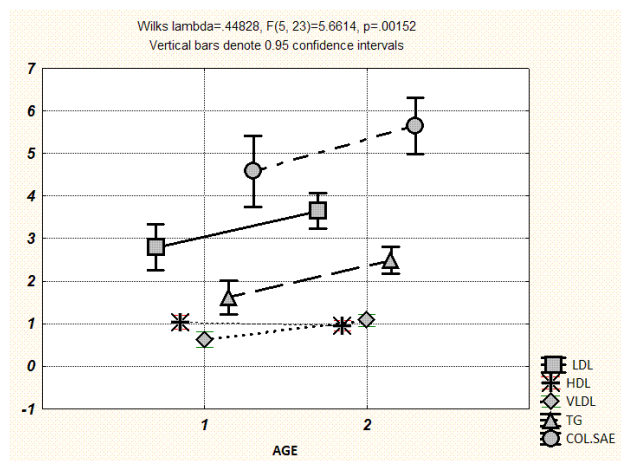


Fig. 1,2,3. Dependence between estradiol content (1), lipid metabolism parameters (2) and GTRZ women's age

In postmenopausal women the content of estradiol (22%) and HDL (9%) and activity of GR (38%) are significantly reduced. The content of fibrinogen (20%) LDL (28%) triglycerides (16%) and total cholesterol (58%) and activity of catalase (50%) are increased, while the content of CRP and VLDL and SOD activity are not significantly changed in these two age groups.

In the 1970s experimental study established the close rela-

tionship between the development of hypercholesterinemia, accumulations of lipoproteins in vessel sub-endothelial space and formation of atheromatous.

Hence the conclusion upon significant role of lipid change in the initiation of atherosclerosis was made. Several studies suggest the participation of fatty acids of estrogens in the regulation of beta-oxidation and maintenance of lipid change on physiological level. Thus is clear, that reduction of estrogen level in postmenopausal women contributes to the development of dyslipidemia, which in our studies is revealed by the increase in total cholesterol, triglycerides LDL level and the reduction of HDL level while estradiol is reduced.

Among the risk-markers of atherosclerosis predominant are CRP and fibrinogen. After adjustment for lipid status, CRP levels remain independent predictors of atherosclerosis. Activities of CRP include decreased endothelial nitric oxide (NO) and prostacyclin secretion indicative of an enhanced systemic inflammatory response, increased MCP-1 associated chemotaxis, IL-8 level and MMP-1 activity. Increase in fibrinogen content in blood plasma encourages the increase in blood viscosity, enhancement of mechanical pressure of blood flow on vessel walls and damage to endothelium.

Several large-scale epidemiologic studies demonstrate that baseline fibrinogen concentrations predict future risk of myocardial infarction and stroke [6].

The lipid hypothesis of atherogenesis has been dramatically modified over the last 40 years. Once viewed as the initiating agent of atherothrombosis, it is now recognized that localization and accumulation of lipid occurs in response to earlier changes in the vascular endothelium. A common feature of atherosclerosis all these initiators is general oxidative environment characterized by uncontrolled excess production of reactive oxygen and nitrogen species. Reactive oxygen species (ROS) cause damage to cellular or subcellular membranes, activate certain type of enzymes (e.g. proteases, nucleases and protein kinases) while inhibiting others (antioxidant enzymes), and modify proteins, lipids and carbohydrates, leading to the cascade of lesions and responses characteristic of atherosclerosis [2]. Oxidation of low density lipoprotein (LDL) within the vessel wall represents a key step in the accumulation of LDL by resistant macrophages that ultimately become the foam cells of atherosclerotic plaque [8].

Activated monocytes as well as endothelial cells (ECs), vascular smooth muscle cells (VSMCs) are the sources of ROS for the oxidative modification of LDL. OxLDL induces monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) expression in smooth muscle cells and ECs, nuclear factor (NF)-kB-mediated inflammatory gene transcription,

including interleukin (IL)-8 expression, which has T cell chemotactic properties [5]. Outcomes of their activation include recruitment and proliferation of VSMCs, further LDL oxidation, recruitment of additional monocyte/foam cells resulting in matrix degradation of the connective tissue in the plaque and additional impairment of endothelial function. This vulnerable plaque is susceptible to rupture, precipitating a cascade of thrombogenic events that result in vessel occlusion and disturbed blood circulation.

Estrogens are potential endogenic antioxidants, that is caused by the existence of specific phenol A-ring in estrogen structure, which in turn causes estrogen involvement in detoxification cycle of oxygen reactive compounds. In this cycle estrogens are subject to dearomatization and form quinolone compounds. They quickly lose affinity to estrogen receptors. Afterwards quinones are quickly converted into estrogens in reaction catalyzed by NAD P.

Estrogens regulate energogenesis in mitochondria: increase in the intensity of energogenesis and thus reduce in mitochondrion-induced oxidative stress, provide the reduction of the content of cytolisic calcium and protect cells from death by apoptosis/necrosis. In reproductive age women antioxidative effect of estrogens determines a decrease in oxidative modification of atherogenic oxidized LDL (oxLDL) and mediators of endothelial dysfunction. Several studies suggest that in postmenopausal women high risk of morbidity and deterioration of life quality are caused by hormone-dependent feature of women homeostasis and mostly related to age-dependent changes in production of extra-gonadic estrogens. In postmenopausal age estrogens hypoproduction is considered to be associated with activation of sympathetic nervous system and rennin-angiotensin-aldosterone system, which, in turn, induces the development of oxidative stress and later contributes to oxidative modification of etherogenic oxidized LDL (oxLDL), damage to endothelium and the development of atherosclerosis.

Detoxification of plasma or vessel wall reactive oxygen species consumes antioxidant enzymes, superoxydymutase, catalase and glutathione reductase.

In our study there is plenty of interesting evidence upon characteristics of the activity of antioxidant enzymes in postmenopausal women. In postmenopausal women we revealed the reduction in glutathione reductase and increase in the activity of catalase in comparison with the corresponding indices in women of reproductive age.

Glutathione (GSH), the most abundant intracellular non-protein thiol and important antioxidant, is declined with age. It was shown that the age-dependent decline in GSH content was associated with a downregulation of glutamate cysteine ligase (GCL), the rate-limiting enzyme in de novo GSH synthesis, and the activity and mRNA content of

glutathione synthase (GS), which catalyzes the second reaction in de novo GSH synthesis. Estrogen increased GSH content, GS and GR activities, and GCL gene expression by multiple mechanisms [3].

Glutathione – major proton donor, the decrease in its content in turn limits redox cycling of GSH/GSSG and impairs glutation's protective effects (GSH recycles antioxidants and regenerates proteins). Sharp decrease in glutathione reductase in blood could be caused by age-dependent exhaustion of glutathione.

In postmenopausal women accumulation of oxygen reactive compounds ( $H_2O_2$ ) that is induced by the decrease in estrogens causes compensatory activity of catalase (providing the detoxification of this compound).

On basis of performed study we can conclude, that in menopausal period a number of parameters of lipid and antioxidant metabolism are subject to hormone (estrogen)-dependent changes. In particular, in postmenopausal women the increase in content of total cholesterol, triglycerides, LDL and fibrinogen, the decrease in HDL take place that leads to estrogen-dependent dyslipidemia. Age-dependent deficiency of estradiol and glutathione with antioxidant activity in blood of postmenopausal women causes compensatory activity of catalase, which is not always enough. The mentioned increases the risk of the development of cardiovascular diseases in postmenopausal women. If cardiovascular morbidity rate is particularly high in male individuals versus premenopausal females, in a postmenopausal period this difference is not so distinguished due to the alterations in hormonal status.

## REFERENCES

1. Baeza I, Fdez-Tresguerres J, Ariznavarreta C, De la Fuente M. Effects of growth hormone, melatonin, oestrogens and phytoestrogens on the oxidized glutathione (GSSG)/reduced glutathione (GSH) ratio and lipid peroxidation in aged ovariectomized rats. *Biogerontology*. 2010; 11(6):687-701.
2. Blake GJ, Ridker PM Are statins anti-inflammatory? *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000;1(3):161-165.
3. Honglel L., Hong W., Swapna SH., Tory M.H., Rui-Ming L. Glutathione Metabolism during Aging and in Alzheimer Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1019: 346–349.
4. Lobo R.A., Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric*. 2007; 2: 27-31.
5. Misso ML, Jang C, Adams J, Tran J, et al. 5. Misso ML, Jang C, Adams J, Tran J, et al. Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition. *Menopause*. 2005; 51(3):299-306.
6. Rene R.S., Packard and Peter Libby. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clinical Chemistry* 2008; 54(1): 24-38.

7. Salonen J, Nyyssonen K, Salonen R. et al. Antioxidant supplementation in atherosclerosis prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamin E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Int Med.* 2000; 248: 377-386.

8. Störk S, van der Schouw YT, Grobbee DE, Bots ML. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15(2):66-72.

## SUMMARY

### CORRELATION OF ATHEROGENETIC BIOMARKERS AND ESTRADIOL CHANGES IN POSTMENOPAUSE

**Ratiani L., Parkosadze G., Koptonashvili L., Ormotsadze G., Sulaqvelidze M., Sanikidze T.**

*Tbilisi State Medical University; Life Science Research Center, Tbilisi Georgia*

In postmenopausal women there is age-related sudden decrease in estrogen level. Consequently, at this age in women there are frequent metabolic abnormalities, life quality deterioration, and sudden increase of cardiovascular diseases, high morbidity risk, which together with these risk-factors are related to changes of hormonal status. Research goal was to determine age-dependent changes of diagnostically significant parameters (lipid, fibrinogen, C reactive protein, estradiol content, activity of antioxidant enzymes) in the blood of patients in atherosclerosis-induced cardiovascular disease. Two age groups (<45 and >45) of women with atherosclerosis-induced diseases was selected for the research. It was found, that in menopausal period a number of parameters of lipid and antioxidant metabolism are subject to hormone (estrogen)-dependent changes. In particular, in postmenopausal women the increase in con-

tent of total cholesterol, triglycerides, LDL and fibrinogen, the decrease in HDL take place that leads to estrogen-dependent dyslipidemia. Age-dependent deficiency of estradiol and glutathione with antioxidant activity in blood of postmenopausal women causes compensatory activity of catalase, which is not always enough. The mentioned increases the risk of the development of cardiovascular diseases in postmenopausal women. If cardiovascular morbidity rate is particularly high in male individuals versus premenopausal females, in a postmenopausal period this difference is not so distinguished due to the alterations in hormonal status.

**Key words:** atherosclerosis-induced cardiovascular disease, age-dependent changes, blood of postmenopausal women.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭСТРАДИОЛА И АТЕРОГЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗНОГО ВОЗРАСТА

**Ратиани Л.Р., Паркосадзе Г.Л., Коптонашвили Л.Ш., Ормоцадзе Г.Л., Сулаквелидзе М.Г., Саникидзе Т.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Научный центр изучения жизни, Тбилиси, Грузия*

Резкое снижение содержания эстрадиола у женщин постменопаузного возраста вызывает возрастные изменения в метаболизме, развитие сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивает риск летальных исходов, ухудшает качество жизни. Целью исследования явилось определение возрастных изменений содержания диагностически значимых маркеров атеросклероза (параметров липидного метаболизма, «С»-реактивного белка, эстрадиола, активности антиоксидантных ферментов) в крови пациенток с атеросклерозом, индуцированным сердечно-сосудистыми заболеваниями (постменопаузный возраст). Наблюдались 2 группы пациенток в возрасте до и старше 45 лет с атеросклерозом, индуцированным сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что в период менопаузы ряд

параметров липидного и окислительного метаболизма претерпевают изменения, обусловленные возрастными изменениями гормонального статуса. В частности, у женщин постменопаузного возраста выявлено повышенное содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, и фибриногена на фоне снижения содержания липопротеидов высокой плотности, что указывает на развитие эстрогензависимой дислипидемии. Недостаточность эстрадиола и глутатиона, обладающих антиоксидантной активностью, способствует компенсаторной активации каталазы в крови женщин постменопаузного возраста, в результате чего у женщин постменопаузного возраста в сравнении с репродуктивным возрастом повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

## რეზიუმე

ათეროგენეზის ბიომარკერებისა და ესტრადიოლის ცვლილებები პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში

ლ. რატიანი, გ. ფარქოსაძე, ლ. კობონაშვილი, გ. ორმოცაძე, მ. სულაქველიძე, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;  
სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ესტროგენის შემცველობის მკვეთრი დაქვეითება პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში ასაკდამოკიდებული მეტაბოლიზმის ცვლილებების განვითარების, ცხოველქმედების გაუარესების, კარდიოვასკულური დაავადებების გახშირებისა და სიკვდილობის რისკის ზრდის მიზეზს წერმოადგენს. აქედან გამომდინარე, ჩვენს მიერ შესწავლილია ასაკდამოკიდებული ცვლილებები ათეროსკლეროზით გამოწვეული კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარებისას პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალების სისხლში დიაგნოსტიკურად მნიშვნელოვანი პარამეტრების (ლიპიდური ცვლის, ფიბრინოგენის, C-რეაქტიული ცილისა და ესტრადიოლის შემცველობა, ანტიოქსიდანტრი ფერმენტების აქტივობა) გათვალისწინებით. წინასწარ შედგენილი

ანკეტების საშუალებით შესწავლილია პაციენტების ორი ჯგუფი - 45 წლამდე და მეტი ასაკის. დადგინდა, რომ მენოპაუზის პერიოდში ლიპიდური და ანტიოქსიდანტური მეტაბოლიზმის პარამეტრები განიცდიან პორმონ-(ესტროგენ) დამოკიდებულ ცვლილებებს. გამოვლინდა საერთო ქოლესტეროლის, ტრიგლიცერიდების, LDL-ისა და ფიბრინოგენის შემცველობის მატება, HDL-ის შემცველობის შემცირება, რაც ესტროგენ-დამოკიდებული დისლიპიდემიის განვითარებაზე მიუთითებს. ანტიოქსიდანტური აქტივობის მქონე ესტრადიოლისა და გლუტატიონის ასაკდამოკიდებული უკმარისობა პოსტმენოპაუზური ქალების სისხლში იწვევს კატალაზას კომპენსატორულ აქტივაციას, ზრდის კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარების რისკს.

## ЭКСТРАКЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗ ВИДОВ VINCA

<sup>1</sup>Гагуа Н.Д., <sup>1</sup>Бакуридзе А.Дж., <sup>2</sup>Вачнадзе Н.С., <sup>1</sup>Берашвили Д.Т., <sup>2</sup>Вачнадзе В.Ю.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup>Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Виды Vinca: Vinca herbaceae Waldst et Kit и Vinca minor L. (Барвинок травянистый, Барвинок малый) семейства Аросупасеае (Кутровых) широко произрастают в Грузинском регионе, из них Vinca minor с давних пор занесенное и культивированное на территории Грузии растение. Оба вида введены в культуру на опытном пункте лекарственных растений Института фармакохимии в с. Шираки. Работами фитохимиков, биологов и фармакологов, проведенными в институтах фармакохимии И. Кутателадзе и кардиологии им. М.Д. Цинамдзгвришвили, установлено, что оба вида являются высоко продуктивными по содержанию фармакологически активных алкалоидов. В результате, на основании предклинических исследований были предложены суммарные препараты под условными названиями: из Vinca Herbaceae - Вингербин - с антиарит-

мической активностью, Лейкобетин - стимулятор лейкопоза, из Vinca minor - Винкабрал - стимулятор мозгового кровообращения [9].

Вингербин обладает выраженной антиаритмической активностью. Помимо того, что вингербин в 70-80% случаев предупреждает и полностью купирует в эксперименте хлор-бариевую аритмию, его антиаритмический эффект проявляется также при аконитиновой, строфантиновой и адреналиновой аритмиях; кроме того при последней форме нарушения ритма сердца, помимо антиаритмического эффекта, Вингербин предохраняет сердечную мышцу животных от метаболических и структурных изменений, характерных для этой патологии, и уменьшает летальность [8].

Лейкобетин обладает свойством стимулировать функцию костного мозга, способствует восстановлению числа лейкоцитов в периферической крови при экспериментальной лейкопении, вызванной токсическими дозами алкилирующих агентов, антиметаболитов или рентгеновым облучением [4].

Винкабрал предложен для лечения недостаточности кровообращения мозга, с целью защиты от гипоксии и как гипотензивное средство. Для него характерна комбинация вазоактивного и метаболитического механизмов действия [2].

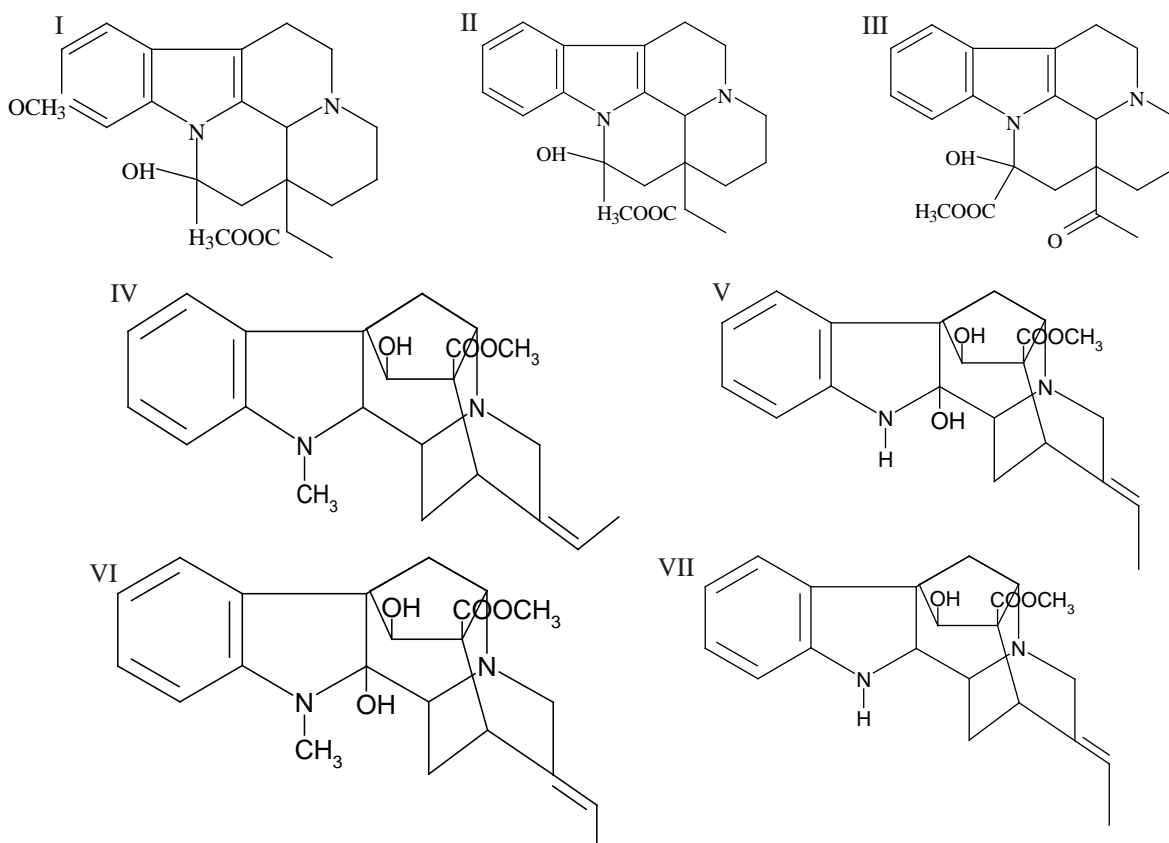
Целью исследования явилось разработать оптимальные способы экстракции субстанций суммарных препаратов Вингербина и Винкабрала из наземных органов лекарственных растений *Vinca herbaceae* и *Vinca minor*, основываясь на достижениях современной фитотехнологии.

Известно, что современная фитотехнология промышленных способов получения алкалоидов из рас-

тительного материала, в основном, базируется на их способности к солеобразованию [1].

Х.Н.Ариповым была предложена технологическая классификация алкалоидов, согласно которой эта группа природных соединений подразделялась на сильные, средней силы и слабые основания. Исходя из этого, разработка единого метода, позволяющего извлекать весь комплекс алкалоидов из растения, практически не предоставляется возможным, поэтому в каждом частном случае следует подходить индивидуально и, прежде всего, в условиях жидкость-жидкостной экстракции (ЖЖЭ) при получении суммарных препаратов определять к какой группе оснований относятся извлекаемые алкалоиды, ответственные за фармакологическую активность.

Действующими алкалоидами в этих препаратах были: В Винкабрале - производные группы эбурнамина: винцин (I), винкамин (II), винкаминин (III); в Вингербине - индолиновые основания: винкамайн (IV), гербадин (V), гербамин (VI), винкарин (VII);



**Материал и методы.** Известно, что в количественной оценке силы основности алкалоидов используется константа ионизации (р<sub>ка</sub>). Поскольку гетерофазная система на стадии ЖЖЭ в наших исследованиях состояла преимущественно из буферных растворов, водных растворов кислот и хлороформа; р<sub>ка</sub> алка-

лоидов нами определялась потенциометрически в хлороформе.

Чтобы окончательно определить, к какой технологической группе принадлежат исследуемые нами алкалоиды, необходимо было связать их основность

в комбинации с подвижностью (Rf) на тонкослойной хроматографии (ТСХ) и диапазоном (рН) перехода в буферный раствор [3,6]. В качестве буферных растворов использовали цитратно-фосфатные буферы со степенями рН от 8,0 до 2,2.

Известно, что в технологических процессах ЖЖЭ основным вопросом является определение условий равновесия между сосуществующими фазами в гетерогенной системе, а также между сырьем и экстрагентом [5,7].

Согласно законам фитотехнологии, для решения вышеуказанных вопросов создаётся возможность сделать ряд допущений, а именно: I - принять общую сумму алкалоидов за один компонент; II - из сырья экстрагировать только алкалоиды. Тогда система экстрагент-сырье становится маловариантной и для неё применимо уравнение Нернста, согласно которому определяют коэффициент распределения:

$$K = \frac{C_э}{C_ш}$$

где K – коэффициент распределения,  $C_э$  – концентрация алкалоидов в экстракте,  $C_ш$  – концентрация алкалоидов в шроте.

Мы изучили коэффициент распределения алкалоидов *V. herbaseae* и *V. tinog* экстракцией растительного материала хлороформом, дихлорэтаном (ДХЭ) и 1%  $H_2SO_4$ .

Сумму алкалоидов определяли весовым способом.

Общая схема ЖЖЭ суммы индольных алкалоидов из надземных органов *V. herbaseae* и *V. tinog* состоит в следующем: измельчённый растительный материал

четырёхкратно экстрагируют 1-2% раствором  $H_2SO_4$  при соотношении сырье/экстрагент 1:4, 1:3 настаиванием при комнатной температуре. Объединенные кислые извлечения, после фильтрации, подщелачивают 25% аммиаком до рН 9-10 и алкалоиды экстрагируют хлороформом, или дихлорэтаном. Органический растворитель отгоняют, полученную сумму алкалоидов, при необходимости, распределяют по силе основности буферными растворами, (рН=8,0-2,0).

Статистика последних лет показала, что спрос населения на препараты растительного происхождения заметно возрос. Определенный интерес представляют фитотехнологии получения алкалоидов способами экстракции сжиженным газом и микрофильтрацией через мембранные установки.

В основу оптимальных параметров экстракции сжиженным газом мы положили разработанную нами модель ЖЖЭ в статических условиях. А именно, задались следующими параметрами: 1) размер частиц 3-5 мм; 2) процесс экстракции проводить без подогрева; 3) коэффициент распределения алкалоидов между липофильной фракцией и экстрагентом в системе липофильная фракция - 10%  $H_2SO_4$ , определяли по аналогии с экстракцией из сырья 1%  $H_2SO_4$  в статических условиях; 4) кратность экстракции алкалоидов сжиженным газом из растительного материала определяли по выходу общей суммы алкалоидов из липофильной фракции, содержание которой рассчитывали весовым способом.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты анализа константы ионизации, подвижности на ТСХ и рН перехода в буферный раствор некоторых индольных алкалоидов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Константа ионизации, подвижность на ТСХ и рН перехода в буферный раствор некоторых индольных алкалоидов

№ п/п	Алкалоиды	Rf в системе хлороформ-метанол 9:1	рka	рН перехода в буферный раствор из хлороформа
1	Винкамин	0,33	5,81	2,6-3,0
2	Винцин	0,28	6,00	(3) 3,6-4,0
3	Винкаминин	0,45	6,03	3,6-4,5
4	Гербамин	0,74	6,18	3,6-4,0
5	Гербадин	0,60	5,91	3,6-4,0
6	Винкамайин	0,34	6,30	3,0-3,6
7	Винкарин	0,22	5,72	3,6-4,0

Как следует из таблицы 1, для исследуемых алкалоидов рН перехода находится в близких пределах 2,6-4,0, а рka изменяется в диапазоне 5,72-6,30. Согласно принятой технологической классификации, такие алкалоиды могут быть отнесены к алкалоидам средней основно-

сти, следовательно, из растительного материала могут экстрагироваться либо с предварительной щелочной обработкой сырья и органическими растворителями, либо слабыми растворами кислот. Для них вполне оправдана ЖЖЭ.

Таблица 2. Коэффициент распределения суммы индольных алкалоидов *V. herbaceae* и *V. minor* между экстрагентом и шротом

Растение	Экстрагент	Коэффициент распределения					
		сливы					
		I	II	III	IV	V	VI
<i>Vinca herbaceae</i>	CHCl <sub>3</sub>	0,88	0,60	0,55	0,50	0,46	0,20
	ДХЭ	0,85	0,62	0,43	0,40	0,36	0,23
	1% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,47	0,52	0,49	0,54	0,53	-
<i>Vinca minor</i>	CHCl <sub>3</sub>	0,86	0,44	0,44	0,38	0,34	0,18
	ДХЭ	0,83	0,55	0,54	0,43	0,41	0,20
	1% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,45	0,50	0,48	0,44	0,42	-

Высокий показатель коэффициента распределения при первом сливе хлороформа и дихлорэтана можно объяснить приоритетным экстрагированием слабосредних алкалоидов (ТСХ). В последующих сливах доминируют преимущественно среднесредние алкалоиды. Что касается коэффициента распределения при экстрагировании 1% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, то в данном случае имеется полное соответствие с определением технологической классификации, согласно которой среднесредние алкалоиды из сырья извлекаются слабыми водными растворами кислот.

На основании всего вышеизложенного создавалась реальная возможность предложить общую схему ЖЖЭ

суммы индольных алкалоидов из надземных органов *V. herbaceae* и *V. minor*.

Несмотря на то, что разработанные нами технологии ЖЖЭ для получения препаратов Винкабрал, Вингербин имеют ряд преимуществ, к сожалению, избежать больших объемов растворителей на стадии экстракции алкалоидов из растительного материала не удалось. Поэтому мы продолжили наши исследования в направлении изыскания более рациональных и современных способов фитотехнологий, а именно получения алкалоидов способом экстракции сжиженным газом. Результаты опытов приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Зависимость выхода липофильной фракции от кратности цикла сжиженным газом

№	Цикл	Вес липофильной фракции в граммах	
		барвинка травянистый	барвинка малый
1	I	40	54
2	II	74	86,5
3	III	98	114,5
4	IV	114	134,2
5	V	132,8	146,2
6	VI	145,5	154,8
7	VII	152	160
8	VIII	160	165
9	IX	161	167

Таблица 4. Коэффициент распределения суммы алкалоидов между экстрагентом (10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и липофильной фракцией

Липофильная фракция	экстрагент	кратность экстракции сжиженным газом							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
<i>V. herbaceae</i>	10% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,48	0,53	0,48	0,46	0,42	0,36	0,2	-
<i>V. minor</i>	10% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,45	0,49	0,50	0,28	0,3	0,18	-	-

Согласно полученным данным, максимальный выход липофильной фракции для барвинка травянистого и барвинка малого достигается при 7-8 циклах экстракции.

Результаты определения коэффициента распределения алкалоидов между липофильной фракцией и 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

показали, что в принципе уже шестикратная экстракция обеспечивает максимальное извлечение алкалоидов.

ТСХ анализ показал, что во всех процессах идет селективная экстракция целевых алкалоидов. В результате получают обогащенные фармакологически активными алкалоидами суммарные препараты Винкабрал,



Вингербин, а шрот содержит флавоноиды, аминокислоты, органические кислоты и др.

На основании проведенных исследований и данных литературы можно сделать следующие выводы:

1. Фармакологически активные алкалоиды: винкамин, винцин, винкаминин, гербадин, гербадин, винкамайн, винкарин - основания средней силы. Поэтому их экстракция из сырья возможна либо с предварительным подщелачиванием растительного материала и экстракцией органическими растворителями, или слабыми растворами кислот.

2. Экстракция алкалоидов из растительного материала сжиженным газом позволяет исключить большие объемы растворителей на стадиях извлечения из сырья и ЖЖЭ.

3. Шрот, содержащий комплекс гидрофильных биологически активных соединений, таких как флавоноиды, аминокислоты, органические кислоты, может стать фитосубстанцией для получения этих природных соединений, а отработанная липофильная фракция - богатый источник липидов и жирных кислот.

4. Технология экстракции сжиженным газом создает предпосылки для разработки безотходных производств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арипов Х.Н. Технология алкалоидов *Vinca egesta* и *Peganum Harmalae*. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Ташкент: 1979.
2. Вачнадзе В.Ю., Джакели Э.З., Робакидзе З.В., Муджири М.М., Абуладзе Г.В., Чучулашвили Н.А. Химический состав и фармакологическая активность алкалоидов культивируемого в Грузии Барвинка малого. Химико-фармацевтический журнал 2001; 25(5): 33-35.
3. Вачнадзе В.Ю., Джакели Э.З., Муджири М.М. Алкалоидоносные растения флоры Грузии. Химия и химическая технология, АНГ. Тбилиси: «Мецниереба»; 2001: 349-360.
4. Джакели Э.З., Сихарулидзе И.С., Моиссрапишвили М.М., Гедеванишвили М.Д. Алкалоиды корней *Vinca herbacea* и их фармакологическая активность. Международный конгресс фармацевтов. Тбилиси: 2002; 25.
5. Джакели Э.З., Цицишвили В.Ф., Вачнадзе В.Ю. Иохимбиновые алкалоиды Барвинка травянистого культивируемого в Грузии, *Georgian Chemical Journal* 2003; 3(4): 367-373.
6. Робакидзе З.В., Джакели Э.З., Муджири М.М., Чхиквадзе Г.В. Вачнадзе В.Ю. Исследование полибуферного распределения фармакологически активных алкалоидов Барвинка малого культивируемого в Грузии, *Georgian Medical News* 2003; 9(102): 86-88.
7. Цицишвили В.Ф., Вачнадзе В.Ю., Алания М.Д. Внутримолекулярная подвижность биологически активных соединений. Химия и химическая технология, АНГ. Тбилиси: «Мецниереба»; 2001: 64-105.

8. Gagua N, Chkikvadze G, Vachnadze N, Vachnadze V, Bakuridze A. Vingerbin an indolin alkaloid preparation with antyarrhythmic activity produced of *Vinca herbacea* W. and K. *Allergology and Immunology Journal* 2010; 11: 160-162.

9. Novikova Z, Gotsiridze I, Abuladze G. Comparative study of pharmacological activity of individual and combined alkaloids of *Vinca herbacea*. *Izvestiia Akademii Nauk SSSR Seria Biologicheskaja* 1984; 10: 54.

#### SUMMARY

#### EXTRACTION OF PHARMACOLOGICALLY ACTIVE ALKALOIDS FROM VINCA SPECIES

<sup>1</sup>Gagua N., <sup>1</sup>Bakuridze A., <sup>2</sup>Vachnadze N., <sup>1</sup>Berashvili D., <sup>2</sup>Vachnadze V.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, <sup>2</sup>I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Georgia

From the *Genus Vinca* the drugs have been received, arbitrarily named: Vingerbin- with antyarrhythmic activity, "Vincabral"-for improvement of brain blood circulation and "leicobetin"-as stimulator of leicopoesis. The investigations has been performed for creation of rational, resource saving, rentable phyto technologies. As a result, the liquid extraction general schema is provided for receipt of indolic alkaloids from plants *V. herbacea* and *V. minor*. Analyses have shown that extraction with diluent gaz gives the possibility to receive the sums rich with alkaloids: "Vingerbin" and "Vincabral". The advantage of extraction with diluent gaz is exclusion of high volumes of organic and non organic chemicals on the stage of extraction from raw material and liquid extraction, and remain and lipofil fraction converse to new phytosubstances for receipt of biologically active flavonoids, amino acids etc.

**Key words:** *Vinca herbacea*, *Vinca minor*, active alkaloids, extraction.

#### РЕЗЮМЕ

#### ЭКСТРАКЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗ ВИДОВ VINCA

<sup>1</sup>Гагуа Н.Д., <sup>1</sup>Бакуридзе А.Дж., <sup>2</sup>Вачнадзе Н.С., <sup>1</sup>Берашвили Д.Т., <sup>2</sup>Вачнадзе В.Ю.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Из растений рода *Vinca* были получены суммарные препараты под условными названиями: Вингербин с антиаритмической активностью, Винкабрал - стимулятор мозгового кровообращения, Леикобетин - сти-

мулятор лейкопоеза. Исследования были проведены в направлении изыскания безотходных, рациональных и рентабельных фитотехнологий. В результате предложена общая схема жидкость-жидкостной экстракции (ЖЖЭ) суммы индольных алкалоидов из надземных органов *V. herbaceae* и *V. minor*. Анализ показал, что экстракция сжиженным газом приводит к селективной экстракции целевых алкалоидов, благодаря чему получают обогащенные фарма-

кологически активными алкалоидами суммарные препараты Винкабрал, Вингербин. Преимуществом экстракции сжиженным газом является исключение больших объемов органических и неорганических растворителей на стадиях экстракции из сырья и ЖЖЭ, а шрот и отработанная липофильная фракция становятся дополнительной фитосубстанцией для получения биологически активных флавоноидов, аминокислот и т.д.

### რეზიუმე

#### ფარმაკოლოგიურად აქტიური ალკალოიდების ექსტრაქცია *Vinca*-ს სახეობებიდან

<sup>1</sup>ნ. გაგუა, <sup>1</sup>ა. ბაკურიძე, <sup>2</sup>ნ. ვაჩნაძე, <sup>1</sup>დ. ბერაშვილი, <sup>2</sup>ვ. ვაჩნაძე

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;  
<sup>2</sup>ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

*Vinca*-ს სახეობებიდან მიღებულ იქნა ჯამური პრეპარატები შემდეგი პირობითი სახელწოდებით: “ვინგერბინი”-ანტიარითმიული აქტივობით, “ვინკაბრალი”-ტენინის სისხლის მიმოქცევის გასაუმჯობესებლად, “ლეიკობეტინი”-ლეიკოპოეზის სტიმულატორი. ჩატარდა გამოკვლევები უფრო რესურსდამზოგავი რაციონალური, რენტაბელიური ფიტოტექნოლოგიების შესამუშავებლად. შედეგად მოწოდებულია სითხე სითხოვანი ექსტრაქციის ზოგადი სქემა ინდოლური ალკალოიდების მისაღებად მცენარეების *V. herbaceae* და *V. minor*-ის მიწისხედა ნაწილებიდან. ანალიზმა გვიჩვენა, რომ გათხევადებული აირით

ექსტრაქციას მივყავართ ალკალოიდების სელექტიურ ექსტრაქციამდე, რის შედეგადაც მიიღება ფარმაკოლოგიურად აქტიური ალკალოიდებით გამდიდრებული პრეპარატები: ვინგერბინი და ვინკაბრალი. გათხევადებული აირით ექსტრაქციის უპირატესობას წარმოადგენს ორგანული და არაორგანული გამხსნელების დიდი მოცულობის გამორიცხვა ნედლეულიდან ექსტრაქციისა და სითხე სითხოვანი ექსტრაქციის სტადიაზე, ხოლო შროტი და დამუშავებული ლიპოფილური ფრაქცია ხდება დამატებითი ფიტოსუბსტანცია ბიოლოგიურად აქტიური ფლავონოიდების, ამინომჟავების მისაღებად.

\* \* \*

## Поздравления юбиляру (к 80-летию со дня рождения профессора В.П. Саакадзе)

80 лет со дня рождения и 55 лет научно-педагогической, клинической и общественной деятельности исполнилось известному грузинскому ученому, клиницисту-профпатологу, педагогу и общественному деятелю, академику Академии медицинских наук Грузии, почетному члену Грузинской Академии наук профилактической медицины и экологии человека, академику Академии наук Абхазии, доктору медицинских наук, профессору Вадиму Петровичу Саакадзе.

Родился 21 мая 1931 года в г. Тбилиси, в семье служащих. В 1949 году с золотой медалью окончил Тбилисскую 28-ую мужскую среднюю школу, в 1956 году – с отличием лечебный факультет Тбилисского государственного медицинского института (ныне университет).

С первых же шагов творческой жизни его деятельность оказалась направленной на охрану здоровья – лечение и превенцию труженников промышленных предприятий, начатки которой были заложены в городе металлургов и химиков – Рустави, где на базе терапевтического отделения Городской больницы В.П. Саакадзе прошел путь от клинического ординатора до заведующего отделом (1957-1961 гг.). Этот этап жизни в значительной мере споспешествовал определению всей дальнейшей его творческой судьбы.

По сей день с неизменно глубочайшей благодарностью и трепетным благоговением вспоминает он эту начальную школу активного формирования молодого специалиста: крупных и неординарных руководителей здравоохранения, руководителей клинических отделов Руставской городской больницы и всех коллег, принявших самое доброжелательное участие в его становлении как практического врача, специалиста-терапевта, благодаря которым В.П. Саакадзе прошел путь профессионального созревания, определившим всю дальнейшую творческую жизнь клинициста-исследователя и педагога.

Следующим этапом формирования научно-практических интересов молодого специалиста явился Научно-исследовательский институт гигиены труда и профессиональных заболеваний, где под руководством основоположников профпатологической науки и практики, профессоров М.Э. Мачабели и С.П. Кипиани (Тбилиси), а также заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора А.М. Рашевской (Москва) окончательно определился круг научных, педагогических и прикладных интересов В.П. Саакадзе.

Исследуя практически все виды профессиональных заболеваний, встречающихся в Грузии, В.П. Саакадзе специальное и особое внимание направил на проблему аллергии. Решающим в окончательном выборе этого направления оказался творческий контакт с вы-



дающимся патофизиологом, основателем первой Научно-исследовательской аллергологической лаборатории на территории Советского Союза, академиком Академии наук СССР, профессором А.Д. Адо (Москва) и с руководителем Лаборатории иммунологии НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний Академии медицинских наук СССР, профессором О.Г. Алексеевой (Москва). В результате, начиная с 1962 года, В.П. Саакадзе достиг создания, формирования и развития нового научного направления в профессиональной патологии – профессиональной аллергологии, что по достоинству оценило Правительство Грузии, наградив его «Орденом чести» (1997 г.)

В 1967 году В.П. Саакадзе присвоена ученая степень кандидата медицинских наук (Москва), в 1980 году – доктора медицинских наук (Москва). Обе диссертационные работы посвящены этио-патогенетическим, клинко-диагностическим, лечебно-превентивным и экспертно-трудовым особенностям профессиональных аллергических заболеваний среди рабочих промышленных производств и труженников сельского хозяйства на примере всестороннего изучения краевых аллергенов – натурального шелка, табака и марганца с обобщением основных вопросов проблемы профессиональной аллергологии в целом. В этом же направлении он создал школу исследователей: под его руководством защищено более 20 докторских и кандидатских диссертаций, а ученики В.П. Саакадзе продолжают работу в области профессиональной аллергологии как в Грузии, так и за рубежом (Греция, Россия).

На базе Грузинского научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний Вадим Петрович прошел творческий путь от должности младшего научного сотрудника до руководителя отдела профессиональных заболеваний (1961-1973 гг.). Здесь же, с 1961 года началась педагогическая деятельность, которая с 1973 года, после избрания по конкурсу доцентом на кафедру гигиены труда и профессиональных заболеваний, организованной при Тбилисском государственном медицинском институте, прошла вся его дальнейшая творческая жизнь: доцент кафедры (1973-1984), профессор (1984-1991), заведующий кафедрой (1991-2003), В.П. Саакадзе по настоящее время преподает профессиональную патологию в качестве

специалиста на всех основных факультетах Тбилисского государственного медицинского университета.

Перу ученого принадлежит более 250 научных статей и работ, опубликованных как в Грузии, так и за ее пределами, в том числе в «Большой медицинской энциклопедии», энциклопедии «Тбилиси». Является автором 5 монографий, 10 учебных и методических руководств (Грузия, Россия, Латвия, Азербайджан, Средняя Азия). За создание фундаментального учебного руководства для врачей и студентов «Профессиональные заболевания» был награжден премией им. Иллариона Картвели с вручением серебряной медали (2002); награжден медалью «За трудовую доблесть» (1970), «Юбилейной медалью» Тбилисского государственного медицинского университета (2010).

Плодотворную педагогическую деятельность в медицинском университете В.П. Саакадзе на протяжении последних четырех десятилетий успешно совмещает с общественной работой. В 1972-1987 г.г. являлся Главным специалистом – профпатологом Министерства здравоохранения Грузии, в 1989-1994 г.г. – руководителем Научного отдела Тбилисского государственного медицинского университета, в 1994-1999 г.г. избран деканом факультета профилактической медицины и медицинской биологии, в 1999-2003 г.г. назначен директором Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины Тбилисского государственного медицинского университета с совмещением должности заведующего отделом аллергологии и иммунологии этого же института (1999-2006 г.г.); в 1989-1996 г.г. являлся ученым секретарем Специализированного совета по защите диссертаций, а в 1996-2008 г.г. – председателем этого совета. В 1994-2006 г.г. В.П. Саакадзе являлся ученым секретарем Профессорского совета медицинского университета по присвоению ученых званий. С 2006 года продолжил работу ученым секретарем «Грузинской медицинской энциклопедии»; с 2008 года работает Редактором-аналитиком при Аппарате ректора медицинского университета, продолжая сотрудничать в Редакционных коллегиях и советах ряда медицинских издательств (Сборники научных трудов медицинского университета, научные журналы, Медицинская газета и др.), является редактором и рецензентом десятков научно-учебных руководств, монографий, Научных проектов, отдельных публицистических сборников), автором публицистических статей по истории отечественной медицины.

Однако основным направлением творческой активности по настоящее время остается педагогическая деятельность. Богатый профессиональный опыт в со-

четании с широким диапазоном знаний отечественной и зарубежной классической культуры (литература, театральное искусство, живопись) насыщают его лекции дидактическими приемами, глубокой проникновенностью в духовные мысли и эмоции человека, оставляя неизгладимое впечатление, пробуждая в слушателях живой интерес к овладению новыми знаниями, беззаветному служению отечественной науке, охране физического и морально-духовного здоровья человека.

Каждая публикация или публичное выступление ученого отличается академизмом, утонченным анализом, масштабной постановкой проблематичных вопросов с указанием возможных путей их решения. В дискуссии с оппонентами сдержанно, но принципиально отстаивает оптимальные позиции, владея исключительной манерой выслушивания альтернативных подходов и их объективной оценки.

Безграничная любовь к Родине, активная поддержка здравомыслия и перспективных новаторских предложений неизменно присутствуют в каждом его слове и принятых решениях. Эти штрихи являются неотъемлемой частью его портрета. Он никогда не замыкается в кругу узких специальных знаний и интересов. Напротив, составными элементами его эрудиции являются шедевры отечественной, русской и европейской литературы и культуры в целом. Великолепно владеет грузинской и русской словесностью и лексикой, является увлекательным и занимательным собеседником, владеет изысканной манерой эпистолярного письма. Основным правилом его жизни всегда являлись неумная прилежность, собранность, доброхотство, исключительная скромность и постоянная требовательность к себе, почтительность к старшим и сверстникам, доброжелательность к молодому поколению.

И сегодня, не покладая рук, с полной отдачей физических и духовных сил В.П. Саакадзе служит родному университету, который торжественно отпраздновал Юбилейную дату 80-летия со дня основания с девизом – «Путем традиций – к будущему». Примечательно, что волею судьбы этот юбилей родного, возрадившего его университета, совпал с юбилейной датой – 80-летием со дня рождения самого В.П. Саакадзе.

С любовью и неизменной надеждой поздравляем Вадима Петровича Саакадзе со славным юбилеем, желаем всего самого лучшего – здоровья, неизменного оптимизма, бодрости духа и творческой активности, всяческих удач со своими многочисленными питомцами и домочадцами – во имя светлого будущего и новых творческих побед родного Университета, на благо горячо любимой Родины.

**Тбилисский государственный медицинский университет, Грузинский НИИ гигиены труда и экологии человека, Грузинский НИИ санитарии и гигиены, Академия медицинских наук Грузии, Грузинская Академия наук профилактической медицины, Академия наук Абхазии, Ассоциация астмологов, аллергологов и иммунологов Грузии, Редакция журнала “Georgian Medical News”**