

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 6 (231) Июнь 2014

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 6 (231) 2014

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. The full text content is available through EBSCO databases.

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

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

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

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

## **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,  
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили, Николай Гонгадзе,  
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,  
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,  
Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Тинатин Чиковани, Рамаз Шенгелия

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ 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)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@dgmholding.com](mailto:nikopir@dgmholding.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

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

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Leo Bokeria, Tinatin Chikovani, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka 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 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91  
995 (32) 222-54-18  
995 (32) 253-70-58  
Fax: 995 (32) 253-70-58

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

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)

## 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 оригинальной транскрипции.

7. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

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. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

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 სანდობა, 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>Gvenetadze Z., Lagvilava G., Toradze G., Devidze I., Gvenetadze G.</b> TACTICS OF SURGICAL TREATMENT AT TRAUMATIC INJURIES OF MAXILLO-ZYGOMATIC –ORBITAL COMPLEX AND THE LOWER EDGE OF THE ORBIT .....	7
<b>Kochiashvili D., Khuskivadze A., Kochiashvili G., Koberidze G., Kvakhajelidze V.</b> ROLE OF THE BACTERIAL VACCINE SOLCO-UROVAC® IN TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS OF BACTERIAL ORIGIN .....	11
<b>Elgandashvili D., Kiladze M.M.</b> LAPAROSCOPIC SURGERY OF HIATAL HERNIA AND GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE .....	17
<b>Исаева А.С., Вовченко М.Н.</b> ТЯЖЕСТЬ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....	21
<b>Kochueva M., Sukhonos V., Shalimova A., Psareva V., Kirichenko N.</b> STATE OF INTEGRAL REMODELING PARAMETERS OF TARGET ORGANS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND OBESITY.....	26
<b>Демиденко А.В.</b> АКТИВНОСТЬ АПЕЛИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	30
<b>Чанцев В.А., Леонов В.В.</b> ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА IL-8 (А-251Т) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....	35
<b>Жандарова Н.А.</b> ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, СПОНТАННЫМ КЛИРЕНСОМ ВИРУСА ГЕПАТИТА С И ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ АНТИ-НСV.....	38
<b>Kravchun P., Narizhna A., Ryndina N.</b> MONOCYTE CHEMO ATTRACTANT PROTEIN-1 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF DIFFERENT FUNCTIONAL CLASS WITH TYPE 2 DIABETES .....	42
<b>Khukhunaishvili R., Tskvitinidze S., Nagervadze M., Akhvlediani L., Koridze M.</b> THE ASSOCIATION OF SOME GENETIC FACTORS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN GEORGIAN AND AZERI ETHNO GROUPS .....	45
<b>Барыш А.Е., Долуда Я.А., Исаева Н.П.</b> АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЦ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА.....	49
<b>Вертегел А.А., Овчаренко Л.С.</b> ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ.....	55
<b>Shatirishvili T., Tatishvili N., Lomidze G., Kipiani T.</b> ETIOLOGY AS A PREDICTOR OF MORBIDITY AFTER CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN CHILDREN.....	60
<b>Shatirishvili T., Tatishvili N., Lomidze G., Kipiani T.</b> EFFECT OF TREATMENT OF CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS ON OUTCOME IN CHILDREN.....	63

<b>Ustiashvili M., Mamaladze M., Sanodze L., Labuchidze G.</b> ISOLATION OF DENTIN TISSUE BY USING A NEW LINER BIODENTINE AT MANAGEMENT OF SIMULATED EXPERIMENTAL CARRIES.....	67
<b>Джапаридзе Н.А., Чакветадзе Л.Б., Джикиа И.Д.</b> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ТЕЛА МАТКИ.....	72
<b>Николаишвили М.И., Иорданишвили Г.С., Чичинадзе К.Н., Джикиа Г.М., Зенаишвили С.И.</b> ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ, ПОВЕДЕНИЕ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ КРЫС .....	77
<b>Tskhvediani A., Khukhunashvili T., Eliashvili T., Tsertsvadze G., Gachechiladze N., Tediashvili M.</b> THE POSSIBLE USE OF V. PARANAEMOLYTICUS – SPECIFIC BACTERIOPHAGES FOR PREVENTION AND THERAPY OF INFECTIONS CAUSED BY V. PARANAEMOLYTICUS .....	82
<b>Сичинава М.Б., Мchedlidze К.З., Чурадзе М.В., Алания М.Д., Анели Дж.Н.</b> ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАДЗЕМНЫХ И ПОДЗЕМНЫХ ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНОВ СТАЛЬНИКА ПОЛЕВОГО – <i>ONONIS ARVENSIS L.</i> , ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ .....	88
<b>Sulaberidze G., Okujava M., Liluashvili K., Tughushi M., Bezarashvili S.</b> DIETARY FIBER'S BENEFIT FOR GALLSTONE DISEASE PREVENTION DURING RAPID WEIGHT LOSS IN OBESE PATIENTS.....	95

## TACTICS OF SURGICAL TREATMENT AT TRAUMATIC INJURIES OF MAXILLO-ZYGOMATIC –ORBITAL COMPLEX AND THE LOWER EDGE OF THE ORBIT

Gvenetadze Z., Lagvilava G., Toradze G., Devidze I., Gvenetadze G.

*Tbilisi State Medical University, Department of Maxillofacial Surgery; University Clinic,  
Department of Maxillo-Facial Surgery at the “Center of High Technologies”, Ltd, Georgia*

In recent years, due to the increasing rates of tectonic catastrophes, criminal shootouts and road traffic accidents, the number of patients with maxillo-facial traumas still remains high (40%) and continues to grow [5,7].

Injuries of zygomatic–orbital complex and orbital walls are characterized by shifting or dislocation of bone fragments and formation of fine-fractures of orbit lower edge, causing orbit deformation, prolapse of orbit content into maxillary sinus (antrum of highmore), suppression (crowding) of inferior rectus muscle, eyeball movement limitation, diplopia, hypo- or enophthalm [3,4]. Severe injuries of middle facial area result in development not only anatomic-functional disorders but also the patient’s significant deformities leading to the development of mental disorders, social dysadaptation and disability [1,5].

In the present conditions, diagnostics of traumatic injuries of the middle facial area should include the methods of radial diagnostics. Very often a clinical picture of orbit lower edge fracture might be erased. Due to swelling of soft tissues caused with relatively small amount of damage or injury the patients had no complaints of vision concern for a few weeks after trauma. In some cases, clinical picture of the fracture is not reflected. Supposedly, X-ray studies, conducted in classical projections, cannot provide adequate information on the nature of orbital traumatic injury. Undervaluation of the severity of the injury might often be the reason for post-traumatic deformities and disorders of binocular vision [3,6].

For restoration of orbit lower edge bony defects, the auto- and allotransplantants/auto-grafts as well as other non-biological materials have been used [2]. These auto-

grafts are characterized by a number of positive properties (lower risk of inflammatory complications and removal/detachment), although, there is the possibility of their absorption, breaking and displacement [2,7,8].

The implants of non-biological origin are widely used in maxilla-facial surgery. Among them should be emphasized plates, screws and net plate, made of medical titanium.

The aim of the study was an optimization of surgical methods for traumatic injuries of maxillo-zygomatic –orbital complex and orbit lower edge with titanium plates and net plate implants by using auto-grafts taken from calvaria bone.

**Materials and methods.** In 2012-2014, 28 patients (22 men and 6 women) with middle and upper third facial traumatic injuries, were observed at University Clinic Department of Maxillo-Facial Surgery of the “Center of High Technologies”, Ltd. The mentioned traumatic injuries were accompanied with the fractures of orbit lower edge. In 10 cases the fractures of orbit lower edge was merged/combined with the maxillary bone fractures of Le Fort types, in 14 cases - with zygomatic–orbital complex injuries and in 4 cases - the fracture of orbit lower edge of “Blow Out” type was revealed, respectively.

At admission to the hospital, all the patients were subjects to a classic comprehensive / complex examination including consultations of other required specialists (neurosurgeon, ophthalmologist, otolaryngologist, and others.) and Spiral computed tomography, with 3D reconstruction (three-dimensional) in 3 projections (Frontal, Sagittal and Axial).

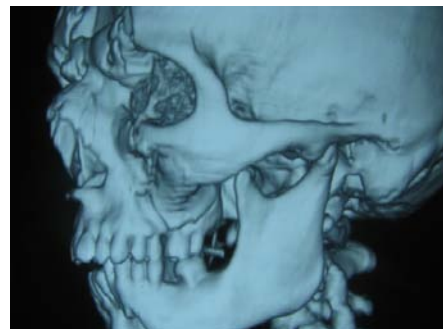
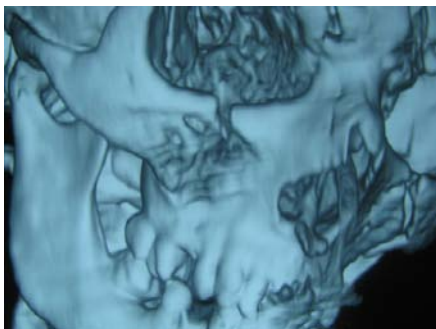


Fig. 1, 2. Fracture of zygomatic–orbital complex

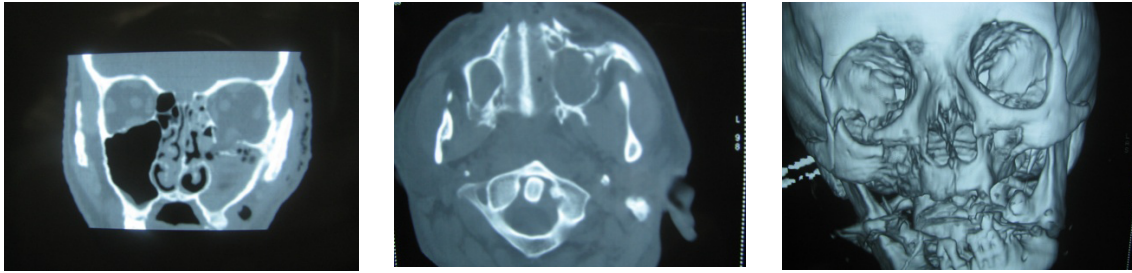


Fig. 3, 4, 5. Prolapse of orbital tissues into the maxillary sinus

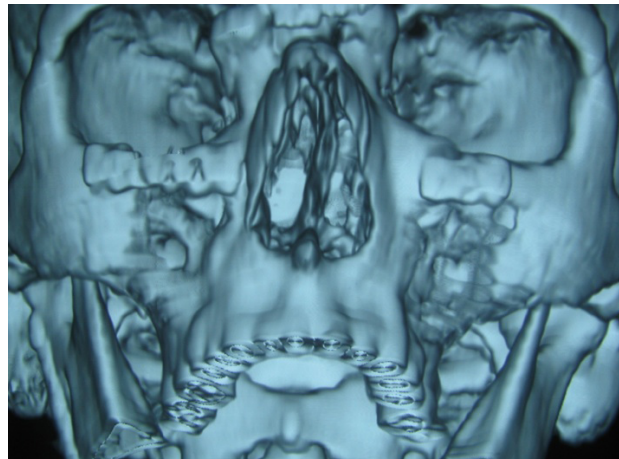
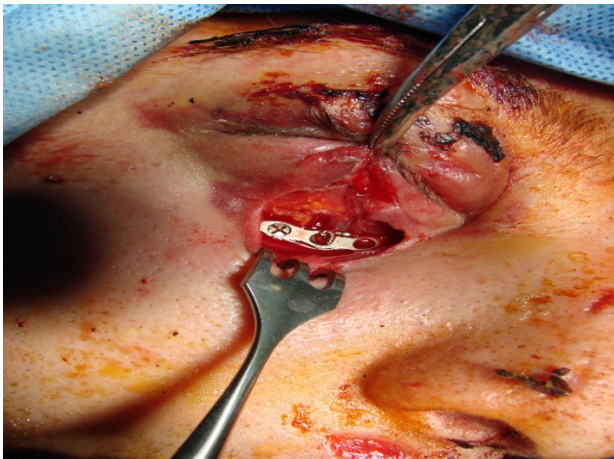


Fig. 6, 7. Fracture fixation at orbit lower edge

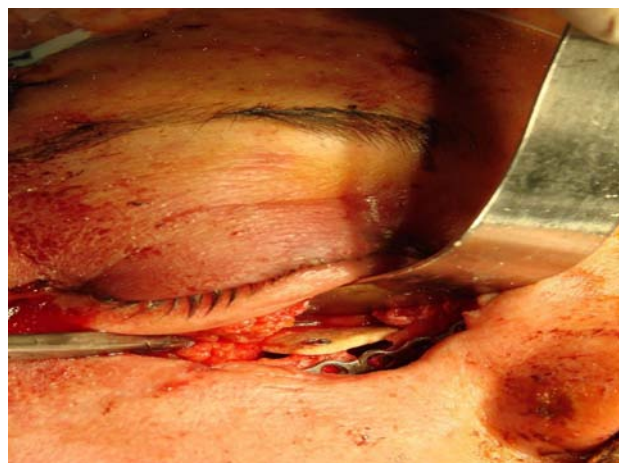


Fig. 8, 9. Orbit lower edge defect plasty by using titanium net and autotransplant

The investigation gave the possibility to detect and specify localization and character of the injury; to evaluate the condition of the muscles controlling eyeball movement; to reveal prolapse of orbital tissues and to detect the sizes of orbit lower edge bony defects that was of great importance for preparation of endoprosthesis and planning surgical intervention.

All surgeries were carried out under general anesthesia – endotracheal narcosis. The surgical intervention involved osteosynthesis of zygomatic bone and plasty of orbit lower edge (fracture of orbit lower edge of “Blow Out”

type - restoration of only lower wall). The appropriate incisions were made on orbit lower edge and in the area of zygomaticofrontal suture to access the zygomatic bone fracture lines. After precise and accurate repositioning of fractured fragments their fixation were made by titanium plates and screws.

Repositioning the fractured fragment of zygomatic arch was carried out by 1 serrated hook (subcutaneously, through pricking), then from the skin the wire of stainless steel (ligature) was inserted subcutaneously and fixed on the externally placed plastic plate.



The important postoperative stage included elimination of orbit lower edge defect. For this reason, through the incision, made on the orbit lower edge, a careful eyeball lifting and baring inferior orbit wall towards an apex was performed. Liberation of inferior rectus muscle entrapped between the fractures, lifting of soft tissues dislocated in maxillary sinus and removal of fine fractured bony fragments have been conducted.

Taking into consideration the sizes and shape of orbit lower wall bony defect, a titanium net plate implant/graft was produced (calvaria bone auto-grafts, taken during neurosurgery, were used in two cases).

Endoprosthesis, with their structures, optimally replace orbit fracture, maxillary sinus is isolated, eyeball is reliably fixed in correct position and consequently, easily fixing to the bone by using micro-screws. It should be emphasized that despite of the numerous positive properties, adjusting and fixing of bone auto-grafts is definitely complicated in comparison with titanium net plate.

The surgery was finished with lamellar suturing of the wound. Conservative anti-inflammatory treatment was prescribed post-operatively.

According to our study data the complications like purulency, removal/detachment reactions or dislocation for implanted grafts have not been revealed. In 2 cases, the patients felt themselves the implants with palpation on their orbit lower external edge.

Consideration of the obtained results - efficiency of using medical titanium in maxilla-facial surgery depends on its unique features - high elasticity, unique bioactivity, the feature - to stay in the body for a long time and keeping its functionality. Bony tissue reaction to this material consists in formation and development of bony tissue, analogous to the maternal one, on the pores of the implant over time.

In the present conditions, detailed information on traumatic injuries can be got through 3-dimensional computed tomography allowing the accurate detection of the volume of surgical intervention. Radial diagnostics gives the possibility to provide early and accurate detection of the character of middle third facial injury avoiding development of deformities and functional disorders.

Medical titanium application increased the effectiveness of treatment of middle third facial traumatic fractures due to such properties as bioactivity, superplasticity and reticular structure causing tissue ingrowing into them with their further solid fixation.

## REFERENCES

1. ზ. გვენეტაძე, გ. ლაგვილავა, გ. ტორაძე, გ. გვენეტაძე. ორბიტის მოტეხილობები, ოსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული 2012; XVI: 36-37.
2. Дурново Е.А. и соавт. Способ лечения переломов скуло-орбитального комплекса и дна орбиты. Патент на изобретение #2476161, 27/02/2013 г.
3. Калашникова Е.Н. Лечение застарелых переломов, деформации и дефектов латерального отдела средней зоны лица. Автореф. дисс. Канд. мед. наук. Омск: 2008; 4-21.
4. Медведев Ю.А., Гюнтер В.Е., Шаманаева Л.С. Реконструкция стенок глазницы при травмах и деформациях. Материалы национального конгресса "Пластическая хирургия". М: ООО "Бионика медиа"; 2012.
5. Медведев Ю.А. с соавт. Тактика хирургического лечения травматических повреждений средней зоны лица на основе применения имплантатов из сетчатого никелида титана. Тихоокеанский медицинский журнал 2013; 1: 78-79.
6. Менабде Г.М., Гვენетадзе З.В., Ацкверели Л.Ш. Одномоментная реконструкция скулоглазничного комплекса с использованием имплантатов различного происхождения. Georgian Medical News 2009; 3: 23-27.
7. Хомутишвили Н.Е., Дурново Е.А., Мишина Н.В. Хирургическая реабилитация пациентов с переломами скулоглазничного комплекса нижней стенки орбиты. Ж. Стоматология 2013; 6: 37-40.
8. Davydov D.V. The characteristics of materials used in the surgical correction of orbital wall. The Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery 2009; 3: 52-58.
9. Gunter V.E., Hodorenko V.N., Chekalkin T.L et al. The Medical Materials and implants with Shape Memory. Eds. V.E. Guntera. Tomsk; MIC: 2011; 534.

## SUMMARY

### TACTICS OF SURGICAL TREATMENT AT TRAUMATIC INJURIES OF MAXILLO-ZYGOMATIC-ORBITAL COMPLEX AND THE LOWER EDGE OF THE ORBIT

**Gvenetadze Z., Lagvilava G., Toradze G., Devidze I., Gvenetadze G.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Maxillo-facial Surgery; University Clinic, Department of Maxillo-Facial Surgery at the "Center of High Technologies", Ltd, Georgia*

The maxilla-facial traumatic injuries, zygomatic – orbital complex and orbit lower edge injuries are characterized by dislocation of bone fragments, causing not only the anatomic-functional disorders but well-expressed deformity/ abnormality of the patient.

28 patients with traumatic fractures of zygomatic – alveolar complex and orbit lower edge have been studied and got surgical treatment by the authors. At admission to the hospitals, all the patients were the subjects to a classic comprehensive / complex examination including a Spiral Computed Tomography, with 3D reconstruction (three-dimensional) (in 3 projections).

All the patients underwent surgical treatment under endotracheal anesthesia that included osteosynthesis of zygomatic bone body and arch and plasty of orbit lower edge.

Osteosynthesis of zygomatic bone body and arch was conducted with titanium plates and screws (hanging zygomatic arch by steel wires), restoration of bony wall was carried out by prosthesis of titanium (net) plate made individually (auto-graft, taken from calvaria bone was used for restoration of orbit lower edge defect in 2 cases).

According to the study materials no complications of transplanted grafts like purulency, removal reaction, or dislocation were observed.

The obtained data have proved over again, that endoprosthesis made of medical titanium are effective for treatment of the patients with middle third facial traumatic injuries.

**Keywords:** zygomatic bone, orbit, titanium, plate, net plate, graft, transplant, fracture.

## РЕЗЮМЕ

### ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СКУЛОГЛАЗНИЧНОГО КОМПЛЕКСА И НИЖНЕЙ СТЕНКИ ОРБИТЫ

**Гвенетадзе З.В., Лагвилава Г.И., Торадзе Г.Т., Девидзе И.Дж., Гвенетадзе Г.З.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент челюстно-лицевой хирургии; Университетская клиника ООО «Центр высоких медицинских технологий», департамент челюстно-лицевой хирургии, Грузия*

При травматических повреждениях челюстно-лицевой области происходит смещение костных фрагментов скулоглазничного комплекса и стенок глазницы, вследствие чего развиваются не только анатомо-функциональные нарушения, но и значительное обезображивание.

Авторами проведено обследование и хирургическое вмешательство у 28 пострадавших с переломами скулоглазничного комплекса и нижней стенки орбиты.

При поступлении всем больным выполнялось классическое комплексное обследование, включая спиральную компьютерную томографию с 3D реконструкцией в трёх проекциях.

В условиях общего обезболивания пациентам выполнено оперативное вмешательство, включавшее два этапа - остеосинтез скуловой кости и дуги и пластику нижней стенки орбиты. Остеосинтез скуловой кости по линиям перелома выполнен титановыми пластинками и шурупами, дно орбиты восстановлено индивидуальным эндопротезом из сетчатого титана (в двух случаях был применен свободный аутотрансплантат из свода черепа).

Послеоперационных осложнений, связанных с нагноением или изменением положения импланта, не наблюдалось.

Результаты исследования подтверждают эффективность применения эндопротезов из медицинского титана для хирургического лечения больных с травматическими переломами средней зоны лица.

## რეზიუმე

ქირურგიული მკურნალობის ტაქტიკა ყვრიმალ-თვალბუდის კომპლექსის და თვალბუდის ქვედა კედლის ტრავმული დაზიანებების დროს

**ზ. გვენეტაძე, გ. ლავილავა, გ. ტორაძე, ი. დევიძე, გ. გვენეტაძე**

*თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყბა-სახის ქირურგიის დეპარტამენტი; საუნივერსიტეტო კლინიკა, შპს “მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი”, ყბა-სახის ქირურგიის დეპარტამენტი, საქართველო*

ყბა-სახის მიდამოს ტრავმული დაზიანებების დროს ყვრიმალ-თვალბუდის კომპლექსის და თვალბუდის კედლების მოტეხილობებისათვის დამახასიათებელია ძვლის ფრაგმენტების შეცილება, რის შედეგად ვითარდება არა მხოლოდ ანატომიურ-ფუნქციური მოშლილობა, არამედ მნიშვნელოვნად გამოხატული სიმახინჯიც.

ავტორების მიერ გამოკვლევები და ქირურგიული მკურნალობა ჩატარებულია ყვრიმალ-თვალბუდის კომპლექსის და თვალბუდის ქვედა კედლის მოტეხილობით 28 ავადმყოფზე.

სტაციონარში შემოსვლისას ყველა ავადმყოფს ჩატარდა კლასიკური კომპლექსური გამოკვლევა სპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფიის (3D რეკონსტრუქციის სამ პროექციაში) ჩათვლით.



ოპერაციული მკურნალობა ჩატარდა ენდოტრაქეული ნარკოზის ქვეშ, მოიცავდა ყვრიმალის ძვლის სხეულის და რკალის ოსტეოსინთეზს, თვალბუდის ქვედა კედლის პლასტიკას.

ყვრიმალის ძვლის სხეულის და რკალის მოტეხილობების ოსტეოსინთეზი განხორციელდა ტიტანის ფირფიტებით და ჭანჭიკებით (ყვრიმალის რკალის ჩამოკიდება ხდებოდა ფოლადის მავთულით), ორბიტის ძვლოვანი კედელი აღდგენილ იქნა ინდივიდუალურად დამზადებული ტიტანის ბადის პროთეზის მეშვეობით (თვალ-

ბუდის ქვედა კედლის დეფექტის აღსადგენად 2 შემთხვევაში გამოყენებული იყო ქალას საფარველის ძვლიდან აღებული აუტოტრანსპლანტატი). პოსტოპერაციული გართულებები დაზიანების ან იმპლანტის მდებარეობის შეცვლით არ აღინიშნა.

მიღებული მონაცემები ადასტურებს სამედიცინო ტიტანისგან დამზადებული ენდოპროთეზების მაღალ ეფექტურობას სახის შუა ზონის ტრავმული დაზიანებების მქონე ავადმყოფების ქირურგიული მკურნალობაში.

---

## ROLE OF THE BACTERIAL VACCINE SOLCO-UROVAC® IN TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS OF BACTERIAL ORIGIN

Kochiashvili D., Khuskivadze A., Kochiashvili G., Koberidze G., Kvakhajlidze V.

Joint Georgia-Israel Clinic "Gid-Medi", Ltd.; Joint Georgia-Israel Clinic "Gid-Medi", Ltd.;  
Tbilisi State Medical University, Georgia

Urinary tract infections (UTI) are among the most prevalent infectious diseases, characterized by the high rate of morbidity and associated with substantial costs and affected quality of life to patients. Nearly half of all women and 12% of men experience UTI in their life-time. More than 80% of UTI are caused by uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC), which can coexist with commensal strains in the gastrointestinal tract and access the urinary tract through colonization in the urethra despite the presence of significant physiological barriers and host defenses. Other causative agents include *Proteus*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, and *Staphylococcus* spp. [3,4].

Antibiotics represent the current standard treatment for UTI. Approximately 15% of all community-prescribed antibiotics worldwide are dispensed for UTI. However, even after treatment, recurrent infections with the same (bacterial persistence) or different (reinfection) strains are common. Thus, patients who suffer from recurrent infection may be prescribed prophylactic antibiotic regimens. Repeat antibiotic use contributes to a rise in both antibiotic-resistant strains and prevalence of antibiotic-resistance mechanisms and results in added comorbidities and more financial burden on society [1-3,9].

Therefore, more effective and less costly alternatives to antibiotic therapy aimed at therapy and prevention of recurrent UTI are of importance. Progress has been made

in development of immunoactive prophylaxis to target the most prominent uropathogens. The available data shows that vaccination with whole or lysed fractions of inactivated pathogens can be effective in generating protective host immunity. Several standardized whole-cell/cell lysate-based vaccines have been tried for UTI with some success [1-3,5,6,9].

Solco-Urovac® (Biokirch GmbH, licensed to Strathmann GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany) is one such standardized formula, designed to provide broad protection by containing five strains of at least  $10^9$  heat-killed uropathogens: *Escherichia coli* ( $7.5 \times 10^8$ ), *Morganella morganii* ( $3.75 \times 10^7$ ), *Proteus mirabilis* ( $3.75 \times 10^7$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $1.5 \times 10^8$ ), *Enterococcus faecalis* ( $2.5 \times 10^7$ ) [3,7,8]. The product has been shown to be effective when administered with a booster cycle in four phase II studies and has been widely used in parts of Europe [3,4,6].

**Methods and methods.** The post-marketing trial has been performed at Georgia-Israel Joint Clinic Ltd. "Gidmedi"; Chief investigator: D. Kochiashvili. Total number of patients: 115. Trial inclusion criteria: 16-70 years old patients; Both sex patients; Patients with recurrent non-complicated symptomatic bacterial urinary tract infections with at least one-year history: cystitis, prostatitis; urethritis, sexually transmitted diseases.

Patients, which gave consent for participating in the trial after they had been respectively informed about the nature, the actuality and the scope of the trial, also about the expected therapeutic effect and potentially not excluded side effects.

Trial exclusion criteria:

- Age below 16 years and above 70 years
- Patients with complicated urinary tract infections, non-bacterial cystitis, diseases associated with obstruction and functional-anatomical anomalies
- Patients with overactive bladder syndrome
- Acute infectious diseases, excluding urogenital infections; active tuberculosis
- Severe or uncontrolled hematological disorders
- Hypersensitivity to Solco-Urovac®
- Uncontrolled diabetes mellitus, presence of late diabetic complications and diabetic nephropathy.
- Any malignancy detected less than 5 years ago (except basal cell carcinoma)
- Radiation therapy of any body part during the last 5 years before the trial
- Pregnancy and lactation
- Alcoholism and drug addiction
- Other severe physical or mental diseases which challenge the conduct of the trial according to protocol or impact the evaluation of the efficacy or safety of the product or the safety of the patient
- Patient's participation in another clinical study within 12 weeks prior to the start and during the trial
- Before start of treatment all patients underwent the appropriate screening procedures including complete blood count and urine analysis; urine microscopy and culture; microscopy of urethral smear; men also were taken for bacteriologic tests of prostatic secretion.

All patients were duly informed about the nature and the expected outcome of the trial. Patients of the trial group were also informed about Solco-Urovac®, its therapeutic effect and potentially possible side effects. All patients of the trial group confirmed their consent for Solco-Urovac® vaccination.

*Post-marketing trial design*

The trial was an open-label post-marketing trial designed for demonstration of efficacy, safety and cost rationality of the medicinal product Solco-Urovac® for treatment and

prevention of recurrent UTI of bacterial origin. Period of the trial: November 2012 - September 2013. Outcome criteria: rate of improvement of symptoms and absence of recurrence episode for min. 6 months and longer after vaccination with Solco-Urovac®.

Altogether 115 patients were involved in the trial. Past medical histories of all patients were learned and classified. Out of the total number, 50 patients were included in the trial group, while the rest 65 patients were included in the control group (receiving a standard antibacterial therapy without vaccination with Solco-Urovac®).

Out of 50 patients in the trial group, 32 patients (men) had a rUTI episode and thus were administered vaccination with three injections of Solco-Urovac® in conjunction with the standard antibacterial therapy. The rest 18 patients (women, intercourse partners of 18 men within the trial group) were administered vaccination with three injections of Solco-Urovac® without standard antibacterial therapy. None of the mentioned 18 women had an rUTI episode at the start and during the trial period, but all of them had recurrence episodes in the past histories and had taken standard therapies, respectively. During this trial Solco-Urovac®, thus, was administered in the women for the purpose of prevention.

All the 50 patients in the trial group were administered 3 injections of Solco-Urovac® with one week intervals. The vaccine suspension was prepared directly before injection according to the established method as described in the registered instruction of use of Solco-Urovac®. The vaccine was administered into the deltoid muscle by a slow, deep injection.

32 men in the trial group, besides vaccination, were also receiving standard antibacterial medication (Escherichia coli, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia and Enterococcus faecalis bacteria were detected), in respect of which the four subgroups were specified (Table 2).

18 women of the trial group were receiving Solco-Urovac® for prevention of further rUTI.

Specification by interval passed after the last recurrence episode.

*Table 1. Patients by groups*

Total 115 patients		
Control group	Trial group	
65	50	
Standard therapy	standard therapy + three injections of Solco-Urovac®	three injections of Solco-Urovac® without standard therapy
	32 men	18 women

Table 2. 32 patients (men) within the trial group by criteria of microbial agent

Subgroups in men	Number of patients	Microbial agent	Solco-Urovac® + standard therapy with
I subgroup	20	<i>Escherichia coli</i>	metronidazole +macrolids
II subgroup	3	<i>Proteus mirabilis</i>	fluconazole +ceftriaxone
III subgroup	6	<i>Morganella morganii</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i>	fluconazole +ceftriaxone
IV subgroup	3	<i>Enterococcus faecalis</i>	metronidazole +macrolids
<b>Total</b>	<b>32 patients</b>		

Table 3. Interval after the last episode of rUTI

Number of women	Last episode of recurrence	Vaccination
11	5-6 months ago	during the trial: three injections of Solco-Urovac®
2	2 months ago	
3	4-5 months ago	
2	3 months ago	
<b>Total 18 patients</b>		

The control group included 65 patients (41 men, 24 women), who received standard antibacterial therapy without vaccination by Solco-Urovac®. The split by subgroups was as follows.

Table 4. Control group by criteria of microbial and treatment regiment agent

Number of patients	Microbial agent	Standard therapy
40	<i>Escherichia coli</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	Metronidazole + macrolide
7	<i>Proteus mirabilis</i> Fungi Diplococci	Fluconazole + ceftriaxone
13	<i>Morganella morganii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fluconazole + ceftriaxone
5	<i>Enterococcus faecalis</i>	Metronidazole + macrolide
<b>Total 65 patients</b>		

**Results and their discussion.** 115 patients were enrolled in the post-marketing trial. The trial group included 50 patients – 32 men and 18 women (mean age 32.5). All patients had at least a one-year history of rUTI and had been treated earlier in outpatient setting. The patients' complaints were mainly about frequent urination, dysuria, urethral discomfort, and urethral discharge.

Bacteriologic tests of 32 patients (men) showed that *E. coli* was a causative agent in 62% cases, while in the rest 38% cases the causative agents were *M. morganii*, *P. mirabilis*, *K. pneumonia*, and *E. faecalis*. In the said 32 patients Solco-Urovac® vaccination was combined with standard antimicrobial treatment.

In 18 cases Solco-Urovac® was preventively administered in women as the intercourse partners. None of the said

women had a rUTI episode at the start and during the trial, while each had the last episode not longer than 6 months earlier the start of the trial. Those 18 patients (women) received Solco-Urovac® only.

Medical records of all 50 patients of the trial group were carefully reviewed for analysis of the history of disease, including past records on causes, symptoms and frequency of rUTI episodes. For isolated evaluation of the effect of Solco-Urovac® in the trial group, the results achieved through our post-marketing trial were compared with the past medical histories of patients.

8 patients of the control group could not be reached for follow-up examination and thus only 57 medical histories were considered for comparison and evaluation.

During the treatment and the follow-up, improvement of symptoms in the trial group was 92% versus 74% of the control group. Out of 50 patients of the trial group, in 46 patients no rUTI episode was noticed during the follow-up (min. 6 months). Particularly in women, during the follow-up no rUTI episode was noticed in 17 women.

Evaluation of side effects showed that in the trial group local reactions, at the injection site, occurred in 8% of patients (4 patients), which was within the established limit. Side effects like fatigue, pain of joints, fever, headache, dizziness and nausea were observed in 4% of patients (n=2), which was, too, within the established limit. The additional note was taken on that the above-mentioned 2 patients were also receiving antibiotics; therefore causes of side effects might be intercrossed.

It should be noted as well that the above-mentioned side effects subsided quite quickly and didn't require therapeutic measures, discontinuation or postponement of vaccination.

In 7 (12%) patients of the control group side effects of standard therapy were: dry mouth, dizziness, nausea.

Our post-marketing trial demonstrates that in presence of rUTI episode in a patient the effect of therapy can be significantly strengthened and prolonged through conjunction of standard antibacterial medication with vaccination of Solco-Urovac®. Also, during remission phase Solco-Urovac® can be administered independently for prevention, or even exclusion, of further episodes of rUTI.

According to our conclusion, Solco-Urovac® is a reasonable solution within treatment and prevention of recurrent Urinary Tract Infections of bacterial origin, both in men and women, individually and in couples of intercourse partners.

In knowledge of the evidences and the experience gained in parts of Europe, also being based on the results of our post-marketing trial, we recommend the vaccine Solco-Urovac® for application in therapeutic practice in Georgia and for appropriate reference within the Georgian National Guideline on Urologic Infections.

## REFERENCES

1. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):451-6.
2. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981-9.

3. Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective Escherichia coli vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(6):663-76.
4. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. In: EAU Guidelines, edn. presented at the 28th EAU Annual Congress, Milan 2013.
5. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ.* 2013;346:f3140.
6. Hickling DR, Nitti VW. Management of recurrent urinary tract infections in healthy adult women. *Rev Urol.* 2013;15(2):41-8.
7. Kruze D, Biro K, Holzbecher K, Andrial M, Bossart W. Protection by a polyvalent vaccine against challenge infection and pyelonephritis. *Urol Res.* 1992;20(2):177-81.
8. Kruze D, Holzbecher K, Andrial M, Bossart W. Urinary antibody response after immunisation with a vaccine against urinary tract infection. *Urol Res.* 1989;17(6):361-6.
9. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33(2):111-9.

## SUMMARY

### ROLE OF THE BACTERIAL VACCINE SOLCO-UROVAC® IN TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS OF BACTERIAL ORIGIN

**Kochiashvili D., Khuskivadze A., Kochiashvili G., Koberidze G., Kvakhajlidze V.**

*Joint Georgia-Israel Clinic "Gid-Medi", Ltd.; Tbilisi State Medical University, Georgia*

Urinary Tract Infections (UTI) represent a serious medical problem with considerably high rate of morbidity. Recurrent episodes of urinary tract infection (rUTI) may commonly develop in the way of relapse or reinfection. For patients, rUTI is always associated with costs, discomfort and decreased quality of life. Standard treatment of rUTI is through antibiotics and usually such treatment is required repeatedly. Repeat course of antibiotics leads to increase of resistance of uropathogenic strains. According to the European Association of Urology, "the present state of microbial resistance development is alarming".

Our post-marketing trial was designed to demonstrate the substantial effect of the bacterial vaccine Solco-Urovac® both with independent administration and in conjunction with standard antibacterial medication within therapy and prevention of rUTI.

Total of 115 patients (men and non-pregnant women) were enrolled in our open-label post-marketing trial. Each patient had more than one year history of rUTI and in the past had already taken appropriate course of standard therapy.

The trial group included 50 patients: 32 men, 18 women (average age  $\pm$  32.5). 32 patients (men) of the trial group received vaccination with Solco-Urovac® together with the standard antibacterial medication. According to bacteriologic tests, in 62% cases infection was caused by *Escherichia coli*, and in 38% cases by *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*.

18 patients within the trial group were women with no recurrence episode at the start and during the trial period. Each woman was involved as the intercourse partner of the respective man within the trial group. The women received only vaccination with Solco-Urovac®. 65 patients of the control group had more than one year history of rUTI and had been treated earlier, too. Patients of the control group received appropriate antibacterial medication without Solco-Urovac®. After therapy and follow-up examination, results in the both groups were classified, also in consider-

ation of the pathogen-specified subgroups, and then summarized and compared respectively. During the follow-up period no case of rUTI was noticed in women. In total, analysis of the medical records of 50 patients of the trial group demonstrated no case of rUTI in 46 patients during the follow-up period. Altogether, the rate of improvement of symptoms was as follows: the trial group – 92%, the control group – 74%. Through comparison with the past medical histories of patients, the higher rate of improvement and longer absence of rUTI episodes after treatment were certainly associated with the effect of Solco-Urovac®.

The results of our post-marketing trial allow recommending Solco-Urovac® for appropriate reference within the Georgian National Guideline on Urologic Infections.

**Keywords:** urinary tract infections (UTI), recurrent urinary tract infections (rUTI), Solco-Urovac®, bacterial vaccine, vaccination, uropathogenic strains, *Escherichia coli*.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ SOLCO-UROVAC® В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Кочиашвили Д.К., Хускивадзе А.А., Кочиашвили Г.Д., Коберидзе Г.И., Квахаджелидзе В.А.

Совместная грузинско-израильская клиника "Гид-Меди";  
Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В клинической практике инфекции мочевыводящих путей (ИМП) представляют серьезную проблему с существенно высоким показателем заболеваемости. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (рИМП) обычно развиваются в виде рецидива или реинфицирования. Стандартным лечением рИМП является антибиотикотерапия, которую необходимо проводить неоднократно. Повторный курс антибиотиков приводит к росту резистентности уропатогенных штаммов. По данным Европейской ассоциации урологии, «нынешняя ситуация развития микробной резистентности вызывает тревогу».

Целью исследования явилось определение эффективности применения бактериальной вакцины Solco-Urovac® как отдельно, так и в сочетании со стандартными антибактериальными медикаментами в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей.

В открытое пост-маркетинговое исследование было включено 115 пациентов (мужчины и небеременные женщины). Все пациенты имели историю рИМП более одного года и в прошлом проходили соответствующий курс стандартной терапии.

Исследуемую группу составили 50 пациентов: 32 мужчин, 18 женщин (средний возраст -  $\pm$ 32,5 года). 32 пациентам-мужчинам исследуемой группы, наряду со стандартным антибактериальным лечением, была проведена вакцинация Solco-Urovac® (SOLCO, Швейцария). По бактериологическим тестам в 62% случаев инфекция была вызвана *Escherichia coli*, в 38% - *Morganella morganii*, *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*.

У 18 пациентов-женщин эпизодов рИМП ни в начале, ни в течение периода исследования не отмечалось, однако они были включены в исследование, поскольку являлись половыми партнерами мужчин в рамках исследуемой группы. Женщинам была проведена только вакцинация Solco-Urovac®.

65 пациентов контрольной группы также имели историю рИМП более одного года и ранее проходили лечение. Пациенты контрольной группы принимали соответствующие антибактериальные медикаменты без Solco-Urovac®.

После терапии и последующего наблюдения, полученные в обеих группах результаты были класси-



ფიციონირებულია სუფიციენტი-სპეციფიციონირებული ჯგუფები, შემდეგ სუმიონირებულია და სრულია. ვ პერიოდი შემდეგური დაბლიონი ნი უ ონოი ი ჯენშინი ეპიზოდი რიმიპი ნე ოტმეჩალეს. ანალიზ მედიცინის კარტი ვიყვილი, ჭო უ 46 იზ 50 პაციენტი ისლედიუეოი ჯგუფი ვ ტეჩენი ისლედიუეოი პერიოდი ეპიზოდი რიმიპი ნე დაბლიონი. სტენი ულუჩენი სიმპტომი ვ ისლედიუეოი ჯგუფი სოვილია 92%, ვ კონტროლიანი - 74%. ვისოკი სტენი ულუჩენი

სიმპტომი დილენი ოტსუფიენი ეპიზოდი რიმიპი შემე ტეჩენი, ნე სოშიენი, ასოციონირებულია ს ეფექტომ Solco-Urovac®.

რეზულიატი შემენი პოსტ-მარკეტინგიოი ისლედიონი პოვილი რეკომენდოვანი Solco-Urovac® დი სოოტესუფიენი სსილი ვ რამკი გრუზინსკოი ნაციონალიანი გაიდაიანი პო უროლოგიესკი ინიფეციამ.

### რეზიუმე

ბაქტერიული ვაქცინის SolcoUrovac® მნიშვნელობა საშარდე გზების მორეციდივე ბაქტერიული ინფექციების მკურნალობის და პროფილაქტიკისათვის

დ. ქონიაშვილი, ა. ხუსკივაძე, გ. ქონიაშვილი,  
გ. კობერიძე, ვ. კვახაჯელიძე

საქართველო-ისრაელის ერთობლივი კლინიკა “გიდ-მედი”;  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

საშარდე გზების ინფექციები (სგი) მნიშვნელოვანი კლინიკური პრობლემაა და ხასიათდება ავადობის მაღალი სიხშირით. მორეციდივე სგი-ს სტანდარტულ მკურნალობას ანტიბიოტიკოთერაპია წარმოადგენს, თუმცა, ხშირად დგება კურსის გამეორების საჭიროება, რაც ზრდის უროპათოგენური შტამების რეზისტენტობას.

წინამდებარე პოსტმარკეტინგიული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საშარდე გზების მორეციდივე ინფექციების მკურნალობის და პროფილაქტიკისათვის ბაქტერიული ვაქცინა SolcoUrovac®-ის ეფექტურობის შეფასება როგორც დამოუკიდებლად, ასევე სტანდარტული ანტიბაქტერიული პრეპარატებით მკურნალობის კომბინაციაში.

ღია კვლევაში ჩართული იყო 115 პაციენტი (საკონტროლო ჯგუფის 65 პაციენტი; საკვლევი ჯგუფის 50 პაციენტი - 32 მამაკაცი, 18 არაორსული ქალი; საშუალო ასაკი -  $\pm 32,5$  წელი). კვლევაში ჩართული ყველა ქალი იყო საკვლევი ჯგუფის წვერი პაციენტი-მამაკაცის სქესობრივი პარტნიორი. ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა სგი-ს ერთ წელზე მეტი ხანგრძლივობის ანამნეზი და

ჩატარებული ჰქონდა სტანდარტული მკურნალობის შესაბამისი კურსი.

საკვლევი ჯგუფის პაციენტებს, სტანდარტულ ანტიბაქტერიულ მკურნალობასთან ერთად, ჩატარდა ვაქცინაცია SolcoUrovac®-ით. ქალებს ჩატარდა მხოლოდ ვაქცინაცია SolcoUrovac®-ით. ბაქტერიოლოგიური ანალიზის მიხედვით, შემთხვევათა 62%-ში ინფექციის გამომწვევს წარმოადგენდა *Escherichia coli*, ხოლო 38%-ში - *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტები იღებდნენ შესაბამის ანტიბაქტერიულ პრეპარატებს SolcoUrovac®-ით ვაქცინაციის გარეშე.

კვლევის შედეგები სარწმუნოდ ადასტურებს მკურნალობის კომპლექსში SolcoUrovac®-ის ჩართვის ეფექტურობას სგი-ს კლინიკური ნიშნების გაუმჯობესების და რეციდივებისგან თავისუფალი პერიოდის გახანგრძლივების თვალსაზრისით, რაც ავტორებს შესაძლებლობას აძლევს რეკომენდაცია გაუწიონ SolcoUrovac®-ის ჩართვას უროლოგიური ინფექციების მკურნალობის ეროვნულ გაიდაიანში.



## LAPAROSCOPIC SURGERY OF HIATAL HERNIA AND GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Elgandashvili D., Kiladze M.M.

*“Thoracoabdominal Clinic”; “Caraps Medline” Clinic,  
General and Mini-Invasive Surgery Department, Tbilisi, Georgia*

Hiatal hernia and gastro-esophageal reflux disease are quite spread diseases worldwide [1,5,6,8]. After the fact, when French surgeon B.Dallemagne was the first to perform laparoscopic fundoplication, in a very short period laparoscopic surgery method became very effective mean of treating the above-mentioned disease. [3,6,7]. In Georgia the first laparoscopic fundoplication was performed by us in 2005 in „Thoracoabdominal“ clinic and since then at present time (during last 2 years at clinic „Caraps Medline“) had been done 145 operations – laparoscopic fundoplications by various modifications.

About 10% (per cent) of world population have Hiatal hernia and gastro-esophageal reflux diseases of different forms. From this amount of people 1/5 need required surgical treatment, those, who suffer from Barrett’s syndrome with severe forms of disease (10-15%), stricture of esophagus (4-12%), erosive peptic ulcers (2-7%), hidden bleeding (2%) and etc. [1,4,6].

The goal of the thesis is to show the results and effectiveness of laparoscopic surgical treatment of this disease. As the 80% (per cent) of the patients who suffer from reflux esophagitis have hiatal hernia, the goal of surgical treatment is not only to perform hernia correction, but also to restore cardia sphincter antireflux function.

**Material and methods.** In 2005-2013. at our clinics (Thoracoabdominal clinic and Caraps Medline) had been performed 145 laparoscopic fundoplications. Were used as Nissen Method with its modifications (Floppy Nissen, Classic Nissen and Nissen Rosset), as well as „Toupet“ and „Dor“ methods of fundoplication. The subjects of the laparoscopic surgical treatments were:

- Small and large-sized Hernias
- Ineffective conservative treatment of Reflux-esophagitis
- Existence of erosive esophagitis
- Barrett Syndrome – short esophageal mucosal dysplasia
- Cases of atypical symptoms (asthma, frequent cough, pain in chest, regurgitation) and at this time with 24 hour PH monitoring substantiated the existence of gastro-esophageal reflux.

Diagnosis was made by anamnesis, esophagogastroduodenoscopy, esophageal mucosal possible biopsy, esophagus and stomach X-ray contrast polipositional examination and 24-Hour Esophageal PH Test.

From 145 cases were 84 – female, 61 – male. Age ranged from 24 to 76. From performed 145 operations in 97 cases was done Floppy Nissen Fundoplication, 23 cases – Nissen-Rosset modification, 5 cases – Classic Nissen. Toupet method Partial Fundoplication was done in 17 cases and anterior Fundopexia - Dor method – was done in 3 cases. Without Hernia GERD was done in 13 cases. In 132 cases of esophagus hernia, on cruses (crura) of diaphragm were made 1-4 node stitches. And in 13 cases of Reflux –Esophagitis without hernia – were made just Floppy Nissen Fundoplication. Simultaneously with fundoplications the laparoscopic cholecystectomy was done in 12 cases and with umbilical hernia – 5 cases. Because of the adhesions left after previous operations, in the upper half of stomach were done laparoscopic Fundoplications in 11 cases, due to disease recurrences operated at other clinics were done corrections in 2 cases (Table 1).

**Results and their discussion.** The duration of operations ranged 40-150 minutes, averagely – 65 minutes. Average period of hospitalization - 2 days. Mortality – 0. Conversion to an open method – 0. Intraoperative serious complications (stomach and esophagus damage, spleen damage, bleeding, pleura damage) – 0. From post surgical latest complications were noted only emphysema in two cases – abruptly expressed on neck and face, and in five cases light subcutaneous emphysema. In all cases emphysema was resolved without surgery. From postoperative complications must be mentioned 8 cases of solid dysphagia caused by band tightening or healing deformation. In four cases from this, in 3-9 months interval we had to make relaparoscopic treatment in order to cut band (3) and sinechiolysis (1). And in other cases solid dysphagia was arranged gastroscopically – with a single balloon dilatation. In one case we had esophageal hernia recurrence, where we had to perform repeated laparoscopic treatment - with positive result and also in one case we had stomach partial recurrence and light prolapsed of gastric band, where there was no need of surgical treatment, rarely expressed complaints surrender medication therapy. Only 10 patients had complaints about light dysphagia during 1-3 months from operation and after the very complaints disappeared, and 4 patients remained with light reflux who from time to time need medication treatment with antacids [8].

Table 1. Performed laparoscopic surgical methods

Type of Laparoscopic Method	quantity (N)	%	Note
Floppy Nissen Fundoplication	97	67	
Nissen-Rosset Fundoplication	23	14	
Classic Nissens fundoplication	5	5	
Toupet Fundoplication	17	11	
Anterior Dori Fundoplication	2	3	

Due to the results of our materials as well as according to the data of world's leading clinics, the effectiveness of laparoscopic surgical method in the above mentioned disease is appreciable [3,6,7]. As we have observed, after Floppy Nissen Fundoplication treatment we almost had no postoperative serious complications, but after using Nissen-Rosset modification from 23 cases in 4 ones (cases) we had to cut the gastric band and modify into Toupet fundoplication – with positive result afterwards. As a rule Nissen-Rosset modification is committed to large sized hernias and is reckoned that without cutting stomach-splenic blood vessels, performing fundoplication with abdominal wall of stomach fundus, causes partial deformation of cardia, which itself further leads to antireflux condition after performing operations on large hernias. As for the operations performed with Floppy Nissen treatment, from 5 cases during 2-4 month of postoperative period in 4 of them (patients) remained facts of moderate dysphagia and little insignificant pain when swallowing. We used this method only in the beginning and then because of the mentioned imperfections, we preferred other methods. Dori method – anterior fundopexia of gastric stem on esophagus, diaphragm and its cruses (crura) we have used only twice, in two cases, because in that situations it was technically impossible to form retroesophageal tunnel and to mobilize stomach fundus for performing fundoplication [2]. This was due to short esophagus and abrupt fixation of stomach fundus with spleen. We made use of Toupet Method, posterior partial fundoplication in 17 cases because of following anatomical features: narrow and immobile fundus, relatively short esophagus, abrupt periesophagitis [9].

From the complicated cases showed in the results those

patients are significant, who even after late postoperative period still have several complaints – we had such 5 patient, one – with partial recurrence and four - permanent light reflux. We also should distinguish five patients who needed repeated operations, among them 3 – cutting gastric band, 1 – sinechiolisis and 1 – refundoplication. Thus 10 from 145 cases can be reckoned non effective (reoperation 5 cases) and less effective operations, which gave 6,8%. In the rest 135 cases long-term consequences of operation were perfect with positive effects and gave 93.2% (Table 2).

Thus, our own experience has showed that, with best results Floppy Nissen Fundoplication is distinguished, which regards forming anterior and posterior gastric band of stomach stem to esophagus wall without suture fixation. As a result is formed mobile and free gastric band, which abruptly reduces the risk of postoperative dysphagia and especially the risk of stenosis; only light reflux can be expressed in very rare occasions [1,4,5,7]. Also according to and based on our materials, during specific cases Toupet partial Fundoplication method is very effective. The Toupet partial Fundoplication method is also reckoned as one of the best methods by many foreign authors [3,6,9].

**Conclusion.** Generally laparoscopic surgical method during the treatment of the mentioned disease represents the method of selection. This very method is approved worldwide and its effectiveness is also proved also due to our results.

Floppy Nissen Fundoplication method represents “Gold Standard” because of more effectiveness comparing to other modifications.

Table 2. Achieved results

Various Options	N	Aver./%	Note
Bed-days	1-3	2	
Duration of operation	40-150	65min	
Intra-operation complication	0		
Conversion to an open method	0		
Mortality	0		
Perfect positive effect	135	93.2%	
Further Complications	10	6.8%	Treatment
Disease recurrence	1		Refundoplication
Partial recurrence	1		Medicational
Stenosis caused by gastric band	3		Cutting gastric band
Adhesion stenosis	1		Sinechiolisi
Dysphagia effects	4		Balloon dilatation

Using various methods of laparoscopic fundoplication, due to the analysis of our results, the perfect positive result was achieved in 93.2% (per cent).

## REFERENCES

1. მ.მ. კილაძე, თ. ჩართოლანი, დ. აბულაძე. ლაპაროსკოპული ქირურგია. თბილ.: 2013; 432.
2. Chen Z., Thompson SK., Jamieson GG., Devitt PG., Game PA., Watson DI. Anterior 180-degree partial fundoplication: a 16 year experience with 548 patients. J Am Coll Surg 2011; 212: 827-834.
3. Engstrom C., Cai W., Irvine T., Devitt P.G., Thompson S.K. Twenty years of experience with laparoscopic antireflux surgery. British Journal of Surgery 2012; 99: 1415-1422.
4. Kiladze M., Abuladze D., Pipia G., Pkhaladze J., Elgandashvili D., Chartolani T. Laparoscopic Surgery For Hiatal Hernia And Gastroesophageal Reflux Disease. Abstracts Of The First Georgian-Israel International Congress On Actual Aspects Of Surgery: "New Horizons Of Scientific – Practical Relations." Tbilisi- Batumi, May 21-26, 2007; 57-58.
5. Kiladze M., Abuladze D., Pipia G., Elgandashvili D., Kepuladze O. Laparoscopic Surgical Treatment of Gastroesophageal Junction Surgical Pathologies. 13<sup>th</sup> Annual Conference of European Society of Surgery. Tbilisi, 27-28 November 2009; 140.
6. Varela JE., Hinojosa MW., Nguyen NT. Laparoscopic improves perioperative outcomes of antireflux surgery at US academic centers. Am J Surg. 2008; 196(6): 989-993.
7. Wang W., Huang MT., Wei PL., Lee WJ. laparoscopic antireflux surgery for the elderly: a surgical and quality-of-life study. Surg Today. 2008; 38 (4): 305-310.
8. Wijnhoven BPL., Lally CJ., Kelly JJ., Myers JC., Watson DI. Use of antireflux medication after antireflux surgery. Journal Gastrointest Surg 2008; 12: 510-517.
9. Wykypiel H., Hugl B., Gadenstaetter M., Bonatti H., Bodner J., Wetscher GJ. Laparoscopic parical posterior (Toupet) fundoplication improves esophageal bolus propagation on scintigraphy. Surg Endosc. 2008; 22(8): 1845-1851.
10. Yang H., Watson DI., Lally CJ., Devitt PG., Game PA., Jamieson GG. Randomized trial of division versus nondivision of the short gastric vessels during Laparoscopic Nissen fundoplication: 10-year outcomes. Am Surg 2008; 247: 38-42.

## SUMMARY

### LAPAROSCOPIC SURGERY OF HIATAL HERNIA AND GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

**Elgandashvili D., Kiladze M.M.**

*"Thoracoabdominal Clinic"; "Caraps Medline" Clinic,  
General and Mini-Invasive Surgery Department, Tbilisi, Georgia*

About 10% (per cent) of world population have Hiatal hernia and gastro-esophageal reflux diseases of different forms. From this amount of people 1/5 need required surgical treatment. The goal of the thesis is to show the results and effectiveness of laparoscopic surgical treatment of this disease. In 2005-2013. at out clinics (Thoracoabdominal clinic and Caraps Medline) had been performed 145 laparoscopic fundoplications. Were used as Nissen Method with its modifications (Floppy Nissen, Classic Nissen and Nissen Rosset), as well as „Toupet“ and „Dor“ methods of fundoplication. From 145 cases were 84 – female, 61 – male.

Age ranged from 24 to 76. From performed 145 operations in 97 cases was done Floppy Nissen Fundoplication, 23 cases – Nissen-Rosset modification, 5 cases – Classic Nissen. Toupet method Partial Fundoplication was done in 17 cases and anterior Fundopexia - Dor method – was done in 3 cases. Using various methods of laparoscopic fundoplication, due to the analysis of our results, the perfect positive result was achieved in 93.2% (per cent).

**Keywords:** Hiatal hernia, GERD, laparoscopic surgery, fundoplication.

## РЕЗЮМЕ

### ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

**Элгандашвили Д.В., Киладзе М.М.**

*"Торакоабдоминальная клиника"; Клиника "Caraps medline"  
департамент общей и мини-инвазивной хирургии, Тбилиси, Грузия*

Около у 10% мирового населения страдает различными формами грыж пищевода и отверстия диа-

фрагмы и гастроэзофагеального рефлюкса. Целью исследования явилась оценка эффективности лапарос-

копического хирургического лечения грыж. В 2005-2013 гг. в «Торакоабдоминальной» и «Сарапс Medline» клиниках выполнено 145 лапароскопических фундопликаций методом Ниссена и его модификациями (свободный Ниссен, классический Ниссен и Ниссен-Розет), а также «Тупе» и «Дор». Среди выполненных 145 операций (84 – женщины, 61 – мужчина, возраст – 24-76 лет) в 97 случаях применен метод свободный

Ниссен, в 23 случаях – модификация Ниссен-Розет, в 5 случаях – классический Ниссен. Метод «Тупе» частичная фундопликация проведена в 17 случаях, фундопексия – метод «Дор» – в 3 случаях. Анализ результатов выполненных хирургических операций выявил положительный результат в 93,2% случаев, самой эффективной является фундопликация свободный Ниссен.

### რეზიუმე

ლაპაროსკოპული ქირურგია დიაფრაგმის საყლაპავის ხვრელის თიაქრის და გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქს დაავადების დროს

დ. ელგანდაშვილი, მ.მ. კილაძე

„თორაკობდომინური კლინიკა“; კლინიკა „კარაპს მედლაინი“ ზოგადი და მინი-ინვაზიური ქირურგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანია საყლაპავის ხვრელის თიაქრის და გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქს დაავადების ლაპაროსკოპული ქირურგიული მკურნალობის შედეგების და მისი ეფექტურობის შეფასება. 2005-2013 წწ. კლინიკებში „თორაკობდომინური კლინიკა“ და „კარაპს მედლაინი“ შესრულდა 145 ლაპაროსკოპული ფუნდოპლიკაცია. გამოყენებულ იქნა როგორც ნისენის მეთოდი მოდიფიკაციებით (თავისუფალი ნისენი, კლასიკური ნისენი და ნისენ-როზეტი), ასევე ფუნდოპლიკაციის ტუპესა და დორის მეთოდები. 145 შემთხვევიდან ქალი იყო – 84, მამაკაცი – 61, ასაკი - 24-76 წ. ჩატარე-

ბული 145 ოპერაციიდან 97 შემთხვევაში გაკეთდა თავისუფალი ნისენის ფუნდოპლიკაცია, 23-ში - ნისენ-როზეტის მოდიფიკაცია, 5-ში - კლასიკური ნისენი; ნაწილობრივი ფუნდოპლიკაცია "ტუპეს" წესით შესრულდა 17 შემთხვევაში, ხოლო წინა ფუნდოპექსია "დორის" წესით – 3 შემთხვევაში. ლაპაროსკოპული ფუნდოპლიკაციის სხვადასხვა მეთოდის გამოყენების შედეგების ანალიზმა გამოავლინა სრულყოფილი დადებითი შედეგი 93.2%-ში. სტატიის ავტორებს ყველაზე ეფექტურ მეთოდად მიაჩნიათ ნისენის თავისუფალი ფუნდოპლიკაცია.

## ТЯЖЕСТЬ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Исаева А.С., Вовченко М.Н.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии  
медицинских наук», Харьков, Украина

В ходе климактерического периода сердечно-сосудистая система претерпевает значительные изменения [3,14]. Известно, что в миокарде, эндотелии и гладких мышцах сосудов находятся рецепторы как эстрадиола, так и прогестерона [11,12]. Эстрадиол и прогестерон способны замедлять и предотвращать апоптоз кардиомиоцитов и формирование фиброза, а также обладают анаболическими эффектами. Они влияют на проводящую систему сердца и способны повышать силу сердечных сокращений [13]. Половые стероиды могут модулировать синтез оксида азота и, помимо этого, оказывать прямое релаксирующее влияние на гладкую мускулатуру сосудов [3]. В научной литературе описан целый ряд метаболических эффектов эстрадиола и прогестерона: влияние на обмен холестерина, систему гемостаза, чувствительность тканей к инсулину [4]. Учитывая вышеизложенное влияние половых стероидов на сердечно-сосудистую систему, с преимущественным возникновением ишемической болезни после менопаузы, большинство кардиологов рассматривают менопаузу как независимый и специфичный для женщин фактор сердечно-сосудистого риска [5,15,20].

Целью настоящего исследования явилось изучение изменений в сердечно-сосудистой системе у пациенток в перименопаузе и определение их связи с тяжестью течения климактерия.

**Материал и методы.** Проведено одномоментное исследование 166 пациенток в период перименопаузы. После проведенного медицинского обследования 11 пациенток были исключены из исследования в связи с обнаружением и подтверждением у них ишемической болезни сердца (ИБС); для анализа были использованы данные, полученные при обследовании 155 пациенток.

Критериями исключения из исследования были острый коронарный синдром, сахарный диабет, сердечная недостаточность III-IV ФК, пороки клапанов сердца, онкопатология, хронические обструктивные заболевания легких, хроническая болезнь почек, нарушения гормонпродуцирующей функции щитовидной железы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острые воспалительные процессы, постменопауза более 5 лет, хирургическая менопауза, возраст старше 65 лет. Всем пациенткам

определяли сердечно-сосудистый риск по системе SCORE. Для исключения ИБС использовали данные нагрузочных тестов, анализ ЭКГ (наличие зубца Q, QS), коронарографию. Для оценки гормонального статуса определяли фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). У женщин с сохраненной менструальной функцией забор крови проводили натощак в первые 3 дня менструального цикла. Уровень ФСГ в сыворотке определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био» (Российская Федерация). Тяжесть симптомов менопаузы определяли посредством опросника по оценке менопаузального индекса (МИ) Купермана в модификации Уваровой [1,2], который заполнялся совместно с врачом-исследователем.

Протокол исследования был одобрен Локальной этической комиссией Института терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины. Все пациентки были проинформированы о цели исследования и подписали согласие на участие в исследовании.

Полученные в результате исследования данные обработаны методами вариационной и параметрической статистики медико-биологического профиля с применением пакета статистических программ Exel for Windows и IBM SPSS 19.0. Для оценки связи признаков использовали метод пошагового регрессионного анализа. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) с 95% доверительным интервалом.

**Результаты и их обсуждение.** Среди включенных в исследование пациенток гипертоническая болезнь сердца выявлена у 113 (72,9%), дислипедемия – у 59 (38,1%), факт курения - у 15 (9,6%) пациенток, курение в прошлом - у 7 (4,5%), ожирение – у 70 (45,1%). Средний возраст наступления менопаузы у всех пациенток в группе составил  $52 \pm 4,3$ . С целью коррекции дислипедемии 49 (31,6%) пациенток получали статины (аторвастатин или симвастатин). Антигипертензивную терапию получали 97 (62,5%) пациенток. В зависимости от гормонального статуса пациентки были разделены на две группы. Клиническая характеристика обследованных пациенток в зависимости от гормонального статуса представлена в таблице 1.



Таблица 1. Характеристика обследованной популяции пациенток, находящихся в перименопаузе

Показатели	ФСГ МЕ/л		p
	I группа ФСГ<32 n=55	II Группа ФСГ>32 n=100	
Возраст, лет	51,2±1,02	56,53±0,59	=0,00002
ФСГ, МЕ/л	14,3±1,2	64,00±1,56	=0,000001
Прогестерон, нг/мл	7,7±2,4	2,7±0,07	=0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,08±0,85	28,88±0,43	
САД, мм.рт.ст	139,70±5,1	140,34±2,60	
ДАД, мм.рт.ст	87,18±2,13	86,19±1,24	
ЧСС, уд./мин.	75,62±2,34	75,57±1,48	
Общий ХЛ, ммоль/л	5,24±0,14	5,14±0,11	
ХЛ ЛПНП, ммоль/л	3,33±0,15	3,32±0,11	
ХЛ ЛПОНП, ммоль/л	0,64±0,04	0,69±0,04	
ХЛ ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,04	1,21±0,03	
ТГ, ммоль/л	1,44±0,09	1,51±0,08	
Апо В, мг/дл	89,19±4,79	89,17±3,37	
АпоА1, мг/дл	124,68±6,05	125,97±4,17	
АпоВ/АпоА1	0,72±0,04	0,71±0,02	
SCORE	1,02±0,17	1,7±0,13	=0,003

ИМТ - индекс массы тела; САД - систолическое артериальное давление;

ДАД - диастолическое артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений; ХЛ - холестерин;

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности;

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности; ТГ - триглицериды; Апо - аполипопротеин

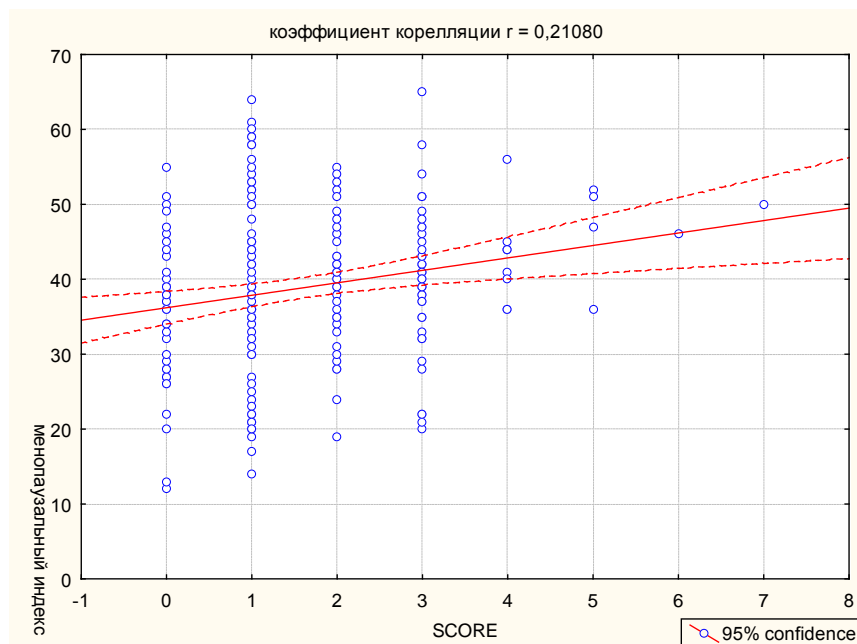


Рис. Корреляционная связь между уровнем SCORE и тяжестью симптомов менопаузы (менопаузальный индекс)

Исследуемые группы (до и после менопаузы) достоверно отличались по возрасту, показателям ФСГ, прогестерона и SCORE; тяжесть симптомов менопаузы в группах достоверно не отличалась: менопаузальный индекс (МИ) в I группе составил – 38,98±1,63, во II - 36,80±1,12 (p=0,27).

Корреляционный анализ выявил, что значение МИ зависит от SCORE (k=0,2, p=0,002) (рис.) и ИМТ (k=0,18, p=0,008). Обнаружена корреляционная связь между показателями SCORE и уровня метаболитов оксида азота NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> (k=0,164, p=0,02).



Таблица 2. Показатели, оказывающие влияние на тяжесть симптомов менопаузы (МИ) у обследованных пациенток (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатели	$\beta \pm \delta$	$B \pm \delta$	T	p
САД, мм.рт.ст	0,2606 $\pm$ 0,05	0,102 $\pm$ 0,02	4,4	0,000012
Прогестерон	-0,1377 $\pm$ 0,05	-0,214 $\pm$ 0,08	-2,5	0,011
Курение	0,14 $\pm$ 0,06	3,4 $\pm$ 1,44	2,4	0,01
ФСГ	-0,2139 $\pm$ 0,09	-0,09 $\pm$ 0,04	-2,3	0,019
NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub>	0,107 $\pm$ 0,05	0,046 $\pm$ 0,02	1,9	0,47
ТГ	-0,070 $\pm$ 0,05	-0,952 $\pm$ 0,7	-1,2	0,19
ИМТ	0,075 $\pm$ 0,05	0,161 $\pm$ 0,12	1,2	0,21
АпоА1	0,062 $\pm$ 0,05	0,05 $\pm$ 0,04	1,1	0,24
NO <sub>2</sub>	-0,056 $\pm$ 0,05	-0,70 $\pm$ 0,66	-1,1	0,29

Таблица 3. Показатели, оказывающие влияние на уровень сердечно-сосудистого риска (SCORE) у обследованных пациенток (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатели	$\beta \pm \delta$	$B \pm \delta$	T	P
ИМТ	0,18 $\pm$ 0,04	0,03 $\pm$ 0,0081	4,4	0,000013
ЧСС	0,17 $\pm$ 0,039	0,012 $\pm$ 0,002	4,4	0,00012
ФСГ	0,095 $\pm$ 0,038	0,0027 $\pm$ 0,001	2,4	0,0142
NO <sub>2</sub>	-0,097 $\pm$ 0,039	-0,082 $\pm$ 0,033	-2,5	0,0140
МИ	0,066 $\pm$ 0,039	0,004 $\pm$ 0,002	1,9	0,05
АпоА <sub>1</sub>	0,075 $\pm$ 0,038	0,003 $\pm$ 0,001	1,9	0,05
NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub>	0,058 $\pm$ 0,36	0,001 $\pm$ 0,001	1,5	0,13
прогестерон	-0,048 $\pm$ 0,03	-0,007 $\pm$ 0,005	-1,2	0,22

С целью оценки взаимосвязи между различными параметрами, отражающими изменения в организме женщины в процессе перименопаузы, и тяжесть ее течения проведен пошаговый регрессионный анализ. Данные анализа представлены в таблице 2.

Выявлено, что тяжесть симптомов менопаузы (менопаузальный индекс) зависит от уровней артериального давления, прогестерона и ФСГ. На тяжесть симптомов менопаузы не влияет ИМТ, показатели, отражающие метаболизм оксида азота и ХЛ.

С целью оценки влияния различных показателей на уровень сердечно-сосудистого риска проведен регрессионный анализ, где зависимой переменной был показатель SCORE (таблица 3).

Таким образом, на сердечно-сосудистый риск у женщин в перименопаузе влияют уровень ФСГ, NO<sub>2</sub>, АпоА1 и тяжесть симптомов климактерия. В свою очередь, на степень выраженности симптомов менопаузы влияют уровень систолического артериального давления и половых гормонов.

Роль менопаузы в развитии и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы хорошо известна и описана во многих литературных источниках. Множество авторов рассматривают менопаузу как специфичный для женщин фактор риска. В связи с этим неоднократно

предпринимались попытки выделить те характеристики менопаузы, с которыми можно связать повышение сердечно-сосудистого риска. Известно, что наиболее частым, однако не единственным, неприятным субъективным ощущением женщин в этом периоде являются приливы. Связь между приливами и риском сердечно-сосудистых событий показана в работе Szmulowicz E.D. et al. [17]. Однако авторами выявлена связь между риском развития сердечно-сосудистого события/общей смертностью и приливами только в позднем периоде менопаузы. Тогда как приливы, которые отмечались в раннем периоде перименопаузы, не влияли на сердечно-сосудистый риск. Более того, у женщин, испытывавших приливы в раннем периоде менопаузы, риск развития сердечно-сосудистого события, инсульта и смерти был ниже в сравнении с другими признаками [17]. В исследованиях WHI и HERS показано, что женщины, испытывающие приливы, имели более высокий риск развития ИБС на фоне гормональной заместительной терапии [8,16]. В исследовании SWAN выявлено, что у женщин, страдающих приливами, чаще отмечается эндотелиальная дисфункция, более выражена кальцификация аорты и выше показатель толщины комплекса интима-медиа [9]. Известно, что женщины, страдающие приливами в период перименопаузы, имеют более высокое артериальное давление [2]. Ночные приливы имеют особое значение - у женщин, испытывающих приливы, выше риск развития сердечно-сосудистых событий [9,19].

В ходе проводимого исследования при оценке тяжести симптомов менопаузы учитывались не только приливы, но и другие симптомы. Известно, что жалобы пациенток в перименопаузальном периоде касаются и болевых ощущений в грудной клетке, изменения настроения, бессонницы, нарушения деятельности половых органов. В разных периодах климактерия преобладают те или иные жалобы, а приливы характерны в большей степени для раннего периода и перехода от пременопаузы к перименопаузе [10]. Исходя из вышеизложенного, оценивать тяжесть течения менопаузы ориентируясь только на приливы, некорректно. Использованный в исследовании индекс Купермана в модификации Уваровой позволяет оценить и психические/неврологические и урогенитальные симптомы, а также изменения со стороны кожи, особенно для женщин, которые не испытывают приливов или легко их переносят субъективно, однако страдают от перепадов настроения, нарушения деятельности половых органов. Такие пациентки реже обращаются к кардиологу, чаще к другим специалистам, исходя из этого, адекватная оценка сердечно-сосудистого риска у них не проводится. В результате исследования показано, что у пациенток в перименопаузе отмечается прямая корреляционная взаимосвязь между тяжестью симптомов климактерия и сердечно-сосудистым риском. В том случае, если эти пациентки первоначально обращаются к врачам других специальностей, им следует рекомендовать обследование у кардиолога.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. У пациенток в перименопаузе тяжесть симптомов климактерия находится в прямой корреляции с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Тяжесть симптомов климактерия зависит от уровня систолического артериального давления, фолликулостимулирующего гормона, уровня прогестерона и курения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барна О.Н. Диагностика и лечение менопаузальных расстройств в терапевтической практике. Здоровье Украины 2003; 81: 21-22.
2. Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания. Учебное пособие для врачей. Челябинск: 2005; 72.
3. Cancelo M.J., Castelo-Branco C. Cardiovascular risk during the menopause. *Vascular Disease Prevention* 2009; 6: 103-108.
4. Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42(2):227-53.

5. Dosi R, Bhatt N, Shah P, Patell R. Cardiovascular disease and menopause. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(2):62-4.
6. Gerber L.M., Sievert L.L., Warren K., Pickering T.G., Schwartz J.E. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007; 14: 308-315.
7. Grohé C, Kahlert S, Löbberk K, Stimpel M, Karas RH, Vetter H, Neyses L. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors. *FEBS Lett.* 1997; 416(1):107-12.
8. Huang A.J., Sawaya G.F., Vittinghoff E., Lin F., Grady D. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(4): 639-43.
9. Hitchcock CL1, Elliott TG, Norman EG, Stajic V, Teede H, Prior JC. Hot flushes and night sweats differ in associations with cardiovascular markers in healthy early postmenopausal women. *Menopause* 2012; 19(11):1208-14.
10. Maartens L.W., Leusink G.L., Knotnerus J.A. et al. Climacteric complaints in the community. *Fam Pract.* 2001; 18(2): 189-194.
11. Morrissy S, Xu B, Aguilar D, Zhang J, Chen QM. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes. *Aging Cell.* 2010; 9(5):799-809.
12. Mercier I, Colombo F, Mader S, Calderone A. Ovarian hormones induce TGF-beta(3) and fibronectin mRNAs but exhibit a disparate action on cardiac fibroblast proliferation. *Cardiovasc Res.* 2002; 53(3):728-39.
13. Nakamura H., Kurokawa J., Bai C.X. et al. Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study. *Circulation* 2007; 116(25): 2913-22.
14. Nelson H.D. Menopause. *Lancet* 2008; 371: 760-770.
15. Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res.* 2013; 3(1):90-5.
16. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
17. Szmuiłowicz E.D., Manson J.E., Rossouw J.E. et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18(6): 603-610.
18. Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., Hess R., Matthews K.A. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118: 1234-1240.
19. Thurston R.C., Khoudary S.R., Sutton-Tyrrell K. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause. *Obstet Gynecol.* 2012; 119(4): 753-61.
20. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause.* 2012.

## SUMMARY

### THE SEVERITY OF MENOPAUSAL SYMPTOMS AND CARDIOVASCULAR RISK IN WOMEN

Isayeva G., Vovchenko M.

*The Government Institution "National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of National Ukrainian Academy of Medical Science", Kharkov, Ukraine*

Menopause is a crucial time in the life of any women. Perhaps the severity of menopausal symptoms defines further state of female health. The aim of the study is to assess changes of cardiovascular system during perimenopause and the connection between this changes and severity of menopausal symptoms. The data of 155 premenopausal women without coronary heart disease were analyzed. To assess women hormonal state follicle stimulating hormone was measured. The severity of menopausal symptoms was evaluated with the help of Kupperman questionnaire form in Uvarova modification. All women were divided into two groups according to follicle stimulating hormone. Women with follicle stimulating hormone higher 30 MU/l were classified as postmenopausal. It was shown that groups of pre – and postmenopausal women significantly differ in age, progesterone, follicle stimulating hormone level, and SCORE. The severity of menopausal symptoms was the same in studied groups. Regression analysis revealed that severity of menopausal symptoms depended on systolic blood pressure, follicle stimulating hormone level, progesterone level. The link between cardiovascular risk (SCORE) and follicle stimulating hormone, NO<sub>2</sub>, ApoA1, and severity of menopausal symptoms was found.

**Keywords:** cardiovascular system, premenopausal women.

## РЕЗЮМЕ

### ТЯЖЕСТЬ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Исаева А.С., Вовченко М.Н.

*ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук», Харьков, Украина*

Менопауза является переломным моментом в жизни женщины и тяжесть ее течения определяет состояние здоровья пациентки в будущем. Целью настоящего исследования явилось изучение изменений в сердечно-сосудистой системе у пациенток в перименопаузе и определение их связи с тяжестью течения климактерия. Проанализированы данные 155

пациенток, находящихся в периоде перименопаузы без ишемической болезни сердца. Для установления гормонального статуса женщин определяли уровень фолликулоstimулирующего гормона (ФСГ). Тяжесть симптомов климактерия оценивали с применением опросника Куперман в модификации Уваровой. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от уровня ФСГ: I группа - менее 30 МЕ/л (пременопауза) и II группа - более 30 МЕ/л (постменопауза). Выявлено, что исследуемые группы достоверно отличались по возрасту, показателям ФСГ, прогестерона и SCORE, однако тяжесть симптомов менопаузы в группах не отличалась. При проведении регрессионного анализа установлено, что тяжесть симптомов климактерия зависит от уровня систолического артериального давления, ФСГ и уровня прогестерона. Выявлено, что у пациенток в перименопаузе тяжесть симптомов климактерия находится в прямой корреляции с уровнем сердечно-сосудистого риска и зависит от уровня систолического артериального давления, фолликулоstimулирующего гормона и уровня прогестерона. Сердечно-сосудистый риск связан с уровнем фолликулоstimулирующего гормона, NO<sub>2</sub>, ApoA1 и тяжестью симптомов климактерия.

## რეზიუმე

მენოპაუზის მძიმე მიმდინარეობის გავლენა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაზე

ა. ისაევა, მ. ვოვჩენკო

სახელმწიფო დაწესებულება "სამედიცინო მეცნიერებათა ნაციონალური აკადემიის ლ. მალაის სახ. თერაპიის ინსტიტუტი", ხარკოვი, უკრაინა

მენოპაუზა გარდამტეხი პერიოდია ქალის ცხოვრებაში და, აქედან გამომდინარე, მის მიმდინარეობასა და სიმძიმეზე დამოკიდებულია ქალის ჯანმრთელობის მდგომარეობა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მენოპაუზის პერიოდში ქალის გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში მიმდინარე ცვლილებების შეფასება კლიმაქტერიის სიმძიმესთან კორელაციაში.

შესწავლილია პერიმენოპაუზის პერიოდში მყოფი 155 პაციენტის (გულის იშემიური დაავადების გარეშე) მონაცემები. ქალთა პორმონული სტატუსის დადგენის მიზნით განისაზღვრებოდა ფოლიკულომასტიმულირებელი პორმონის (ფმჰ) დონე. კლიმაქტერიის სიმძიმეების სიმძიმის შეფასება ხდებოდა კუპერმანის კითხვარით, უვაროვას მოდიფიკაციით. ფმჰ დონის გათვალისწინებით ქალები განაწილდა ორ ჯგუფად: I ჯგუფი – ქალები 30 მე/ლ-ზე ნაკლები ფმჰ-ით (პრემენოპაუზა), II ჯგუ-

ფი – 30 მკ/ლ-ზე მეტი (პოსტმენოპაუზა). ჯგუფები ერთმანეთისაგან განსხვავდებოდა ასაკით, ფმპ-ის, პროგესტერონის და SCORE-ს მაჩვენებლებით. მენოპაუზის სიმპტომების სიმძიმე ჯგუფებში ერთგვაროვანი იყო. რეგრესული ანალიზის მეშვეობით დადგენილია, რომ კლიმაქტერიის სიმპტომების სიმძიმეს განსაზღვრავს სისტოლური არტერიული წნევის, ფმპ-ის და პროგესტერონის დონის

მაჩვენებლები. გამოვლინდა, რომ პერიმენოპაუზის პერიოდის კლიმაქტერიის სიმპტომები პირდაპირ კორელაციაშია გულ-სისხლძარღვთა დაავადების განვითარების რისკთან და დამოკიდებულია არტერიული წნევის, ფმპ-ის და პროგესტერონის დონეზე. გულ-სისხლძარღვთა დაავადების რისკი დაკავშირებულია ფმპ-ის,  $NO_2$  და კლიმაქტერიის სიმპტომების სიმძიმესთან.

## STATE OF INTEGRAL REMODELING PARAMETERS OF TARGET ORGANS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND OBESITY

<sup>1</sup>Kochueva M., <sup>2</sup>Sukhonos V., <sup>1</sup>Shalimova A., <sup>3</sup>Psareva V., <sup>3</sup>Kirichenko N.

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>Sumy Outpatient hospital №3;  
<sup>3</sup>Sumy State University, Ukraine

The prevalence of essential hypertension (EH) (90-95% of hypertension) and obesity among the adult population in different regions of Ukraine is about 40-50% and 15-25% respectively, their combination is one of the most adverse prognostic and contributing significantly increased risk of cardiovascular complications that patterns of mortality Ukrainian population is about 66% [8,11,13,14]. In the development of remodelling of target organs with combined EH and obesity participate hemodynamic and neurohumoral factors. Pronounced activation of neurohumoral systems is associated with the peculiarities of comorbidity: adipose tissue is influential endocrine organ synthesizing a large number of biologically active substances that play an important role in the effects of the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathetic-adrenal system, systemic inflammatory response, insulin resistance and hyperinsulinemia rise [5,6,15,18,19]. Mechanisms of remodelling of target organs in comorbidity are closely intertwined and require study. So hyperinsulinemia, typical for obesity, activates the sympathetic nervous system activity, resulting supported mechanisms of progression of hypertension, increased lipolysis and develops dyslipidemia. Accumulation in the blood free fatty acids promotes tissue insulin resistance, which stimulates further progression of hyperinsulinemia [1,4,16,17,20]. Complex of target organ damage, lack of knowledge about the features and mechanisms of remodeling of target organs, no weighty evidence base for drawing up recommendations for expanded treatment of patients with comorbidity that are of great interest in the scientific world of medicine

[2,7,9,10]. Since it is very important to study remodeling peculiarities of target organs in patients with EH and obesity, we have conducted a study.

Objective of the study: comparative study of the state of integral indicators of structural and functional state of the heart, blood vessels and liver in patients with EH second stage with normal body weight and the presence of concomitant obesity I and II degrees.

**Material and methods.** We examined 130 patients aged 40 to 59 years: 25 healthy people (group 1, body mass index (BMI) - up to 25 kg/m<sup>2</sup>), 25 patients with EH stage II with blood pressure to 180/110 mm hg. art. (grade 2) with normal body weight (group 2, BMI - 25 kg/m<sup>2</sup>), 80 patients with EH and obesity 1 and 2 degrees (group 3) (40 patients with BMI of 30 to 34.9 kg/m<sup>2</sup>) and 40 patients with a BMI of 35 to 39.9 kg/m<sup>2</sup>). All patients provided written informed consent to participate in the study. Criteria of inclusion: age 40 to 59 years, the presence of EH stage II grade 2, signs of chronic heart insufficiency not higher functional class (FC) II, obesity I and II degrees, no increase in the levels of bilirubin, transaminases, creatinine and blood glucose satisfactory ultrasound imaging organs. Criterion of exclusion were symptomatic hypertension, diabetes mellitus, symptoms of coronary heart disease, cerebrovascular disease, presence of concomitant diseases affecting the structural and functional state of the heart, blood vessels and liver.

Methods of the study: clinical, ultrasound (scanner «ULTI-MARA» firm «RADMIR», Ukraine), the six-minute walk



test (6MWT). Echocardiographic studies were performed in M, B and Doppler modes with colour mapping phased sensor with a frequency of 2-4 MHz. Ultrasound examinations were carried out in the main vessels with colour Doppler mapping broadband linear transducer 5-12 MHz. The Intima media thickness 2 cm above the bifurcation of the carotid arteries (IMT 1) and in their areas of bifurcations (IMT 2), the degree of endothelium-dependent vasodilation brachial arteries (EDVD) was measured by standard methods, pulse wave velocity in the carotid arteries (PWV 1) - W-Track-method, pulse wave velocity in the abdominal aorta (PWV 2) - phased array transducer with a frequency of 2-4 MHz. Shiftwavel elastography was conducted to determine the stiffness of the liver parenchyma, which is expressed through the Young's modulus values in kilopascals (kPa). The studies were conducted by conventional methods [10, 13]. Among many parameters in the article we are presenting only integral indicators of structural and functional state of the heart, blood vessels, liver: IMT 1, IMT 2,

PWV 1, PWV 2, EDVD, left ventricle ejection fraction (EF), the index of the relative wall thickness of the left ventricular (IRWT LV), myocardial mass index (MMI), mean pulmonary artery pressure (MPAP), the ratio of maximum flow velocity integrals of early diastolic filling of the LV according to the spectral (E) and tissue (e) Doppler studies (E/e), the stiffness index of the liver parenchyma (SI, kPa).

Statistical data processing was performed using the software package «Statistics for Windows» 6.0. The values are presented the the average value of parameters (M) and standard error (m).

**Results and their discussion.** The patients with EH and obesity differ from healthy individuals by significantly greater than the average IMT 1, IMT 2, PWV 1, PWV 2, IRWT LV, MMI, E/e, MPAP, SI kPa and significantly lower average values and EDVD and 6MWT ( $p < 0,05$ ) (Table 1).

Table 1. Indicators of structural and functional state of the heart, blood vessels and liver in healthy individuals and patients with EH and obesity ( $M \pm m$ )

Index	Group 1, n=25	Group 3, n=80
IMT 1, mm	0,65±0,01	0,82±0,01*
IMT 2, mm	0,76±0,02	1,22±0,01*
PWV 1, m/s	5,81±0,14	8,49±0,55*
PWV 2, m/s	6,09±0,15	8,31±0,07*
IRWT LV, u.	0,34±0,01	0,53±0,02*
MMI, g/m <sup>2</sup>	74,21±3,88	144,27±2,51*
EF, %	64,81±1,32	65,77±0,42
E/e, u.	5,49±0,15	7,14±0,05*
MPAP, mm Hg. Art.	12,11±0,60	15,94±0,15*
SI, kPa	3,19±0,10	7,83±0,15*
EDVD, %	12,79±0,22	5,56±0,07*
6MWT, m	608,00±4,68	347,10±3,83*

note: \* - the difference between the study and control groups is reliable

Table 2. Indicators of structural and functional state of the heart, blood vessels and liver in patients with EH and normal weight, patients with EH and obesity ( $M \pm m$ )

Index	Group 2, n=25	Group 3, n=80
IMT 1, mm	0,68±0,02	0,82±0,01*
IMT 2, mm	1,12±0,01	1,22±0,01*
PWV 1, m/s	7,22±0,13	8,49±0,55*
PWV 2, m/s	7,45±0,08	8,31±0,07*
IRWT LV, u.	0,47±0,02	0,53±0,02
MMI, g/m <sup>2</sup>	130,02±8,32	144,27±2,51
EF, %	67,38±1,31	65,77±0,42
E/e, u.	7,23±0,17	7,14±0,05
MPAP, mm Hg. Art.	15,62±0,43	15,94±0,15
SI, kPa	4,00±0,08	7,83±0,15*
EDVD, %	8,76±0,34	5,56±0,07*
6MWT, m	424,33±14,90	347,10±3,83

note: \* - the difference between groups of patients is reliable

Among 69% of patients with EH and obesity we observed concentric left ventricular hypertrophy, which confirms the reliability of large compared to the control group values of IRWT LV and MMI ( $p < 0,001$ ).

The patients with EH and obesity were different from patients with EH and normal body weight in terms of structural and functional state of the target organs. They had a significantly higher average values of IMT 1, IMT 2, PWV 1, PWV 2, SI and significantly less EDVD average value ( $p < 0,05$ ) (Table 2).

In 45% patients with EH and normal body weight it was concentric model geometry of the LV.

The patients with EH and normal body weight, compared with healthy individuals, had a significantly higher average values IMT 1, IMT 2, PWV 1, PWV 2, IRWT LV, MMI, MPAP, E/e, SI and significantly lower mean values and EDVD and 6MWT. The average value of the distance of 6MWT testified the tolerance reduced to physical activity (100% of patients fitted II FC of heart failure). In the group of patients with EH and normal body weight 8% of patients had no signs of heart failure, 21% were I FC and 71% - II FC. All patients were observed stored EF LV.

The results of the comparison of average values of remodeling integral indicators of target organs in patients with EH and healthy individuals showed that the progression of EH is accompanied by a disturbance of endothelial function, increases IMT and rigidity of the major vessels and the liver parenchyma, LV myocardium mass, impaired diastolic filling it and decreased exercise tolerance [4,6,7,15], and the presence of concomitant obesity is associated with progressive disorders structural and functional condition of heart, vascular and liver [1,14,15]. The availability of reliable correlations of BMI with integral parameters of the state of the target organs in patients with EH and obesity (with IMT 1 ( $p=0,54$ ;  $r=0,00$ ), IMT 2 ( $p=0,61$ ;  $r=0,00$ ), PWV 1 ( $p=0,31$ ;  $r=0,04$ ), EDVD ( $p=0,64$ ;  $r=0,00$ ), MMI ( $p=0,51$ ;  $r=0,00$ ), MPAP ( $p=0,58$ ;  $r=0,00$ ), SI ( $p=0,69$ ;  $r=0,00$ ) showed the importance of the weight role in the process of remodelling [2,10,14].

### Conclusions

1. The presence of obesity in patients with EH is associated with increasing wall thickness of the left ventricular, myocardial mass and its prevalence of concentric left ventricular hypertrophy, as well as with decreased exercise tolerance on the background uptrend MPAP.
2. Progression of initial obesity stages in patients with EH is accompanied by significant increase IMT, PWV in the great vessels, the stiffness of the liver parenchyma and a significant decrease EDVD, indicating progressive liver and vascular remodelling with the early stages of obesity.

The prospect of studying the structural and functional changes in the target organs in patients with EH and obesity

is to create opportunities for diagnosis optimization of early stages of cardiac remodelling, vascular and liver.

### REFERENCES

1. Беляева О.Д. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург: 2011; 242.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2012; 20(3) 56–58.
3. Боднар П.Н., Дынник О.Б., Михальчишин Г.П., Береговая Т.В. и др. Оценка эластографии волны сдвига в диагностике экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени. Журн. НАМН України 2011; 17(4): 422–430.
4. Данилова Л.И. Инсулинорезистентность, лептинорезистентность и артериальная гипертензия – терапевтические цели при метаболическом синдроме. Медицинские новости 2007; 3: 23–26.
5. Дзись Є.І., Томашевська О.Я. Взаємозв'язки між артеріальною гіпертензією та розладами обміну, гемостазу, системним запаленням у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом. Галицький лікарський вісник 2010; 17(3): 41–43.
6. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы. Артериальная гипертензия 2011; 3: 5–6.
7. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension (ESH)) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC)) 2013 року. Під ред. Сіренко Ю.М. 160 с.
8. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Долженко М.Н., Горбась И.М. «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: популяционная стратегия и индивидуализированные программы (на основе Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2012)». К.: Морион; 2013: 96.
9. Медведев И.Н., Кумова Т.А., Гамолина О.В. Роль ренин-ангиотензивной системы в развитии артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал 2009; 4: 82–85.
10. Недогада С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. М.: 2012; 80.
11. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. Аналітично-статистичний посібник. Під ред. В.М.Коваленка, В.М.Карнацького. Київ: 2013; 239.
12. Рыбакова М.К., Алёхин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Издательский дом Видар; 2008: 512.
13. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня



патологія. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю.: 2010; 384.

14. Шилов А.М., Дулаева М.С., Осия А.О., Абдулаева А.Т. Особенности лечения артериальной гипертонии при ожирении как фактор риска ХСН. РМЖ. 2012; 14: 672–678.

15. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б., Синицина Е.Н., Танаева Е.Г., Балтаева Р.У. Патологические особенности артериальной гипертонии при ожирении: диагностика и принципы лечения. Лечащий врач 2009; 2: 9-12.

16. Bagry H.S., Raghavendram S., Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance. Anesthesiology 2008; 108(3): 506–523.

17. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. Current Diab. Reports. 2006; 3: 177–181.

18. Kobayasi R., Akamine E.H, Davel A.P. et al. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. J. Hypertens. 2010; 28: 2111–2119.

19. Montecucco F., Pende A., Quercioli A. et al. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. J. Nephrol. 2011; 24: 23–34.

20. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. J. Clin. Invest. 2006; 116(7): 1793–1801.

## SUMMARY

### STATE OF INTEGRAL REMODELING PARAMETERS OF TARGET ORGANS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND OBESITY

<sup>1</sup>Kochueva M., <sup>2</sup>Sukhonos V., <sup>1</sup>Shalimova A., <sup>3</sup>P sareva V., <sup>3</sup>Kirichenko N.

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>Sumy Outpatient hospital №3; <sup>3</sup>Sumy State University, Ukraine

Arterial hypertension combined with obesity is a very common form of comorbid disease in most countries all over the world. The combination of these diseases is characterized by mutual burdening of remodelling processes in important target organs, what greatly increases the risk of cardiovascular complications and death.

The mechanisms of injury progression to vital organs in essential hypertension (EH) and obesity have some common features. The most important risk factors of target organs damage are hemodynamic and neurohumoral: inflammatory, effectors of the renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance and others. Polyethiologic remodelling, lack of knowledge concerning violations in structural and functional status of important target organs and mechanisms

of the interactions of their progression with this comorbidity require further study of these issues.

The objective of the study was the comparative study of the state of integral indicators of structural and functional state of the heart, blood vessels and liver in patients with EH second stage with normal body weight and with concomitant obesity I and II degrees.

This study found that the presence of obesity I and II in patients with EH stage II is associated with the concentric type of left ventricular hypertrophy, saved by its ejection fraction and impaired diastolic filling processes. For the patients with EH in the early stages of obesity the following characteristics are quite typical: considerable increase of intima media thickness in the carotid arteries, increasing the stiffness in the main arteries and liver parenchyma, impaired of the functional state of endothelial.

**Keywords:** essential hypertension, obesity, structural and functional changes in the heart, blood vessels and liver.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ОЖИРЕНИЕМ

<sup>1</sup>Кочуева М.Н., <sup>2</sup>Сухонос В.А., <sup>1</sup>Шалимова А.С., <sup>3</sup>Псарева В.Г., <sup>3</sup>Кириченко Н.Н.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>Сумская городская поликлиника №3; <sup>3</sup>Сумский государственный университет, Украина

Артериальная гипертония в сочетании с ожирением в большинстве стран мира является весьма распространенным вариантом коморбидной патологии. Сочетание этих заболеваний характеризуется взаимным отягощением процессов ремоделирования важнейших органов-мишеней, что значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Механизмы развития поражения жизненно важных органов при гипертонической болезни (ГБ) и ожирении имеют определенное сходство. К наиболее значимым факторам риска поражения органов-мишеней относятся гемодинамические и нейрогуморальные: воспалительные, эфффекторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентность. Полиэтиологичность ремоделирования, недостаточность знаний об особенностях нарушений структурно-функционального состояния важнейших органов-мишеней и взаимосвязях механизмов

их развития при данной сочетанной патологии диктуют необходимость дальнейшего их изучения.

Целью исследования явилось сравнительное изучение интегральных показателей структурно-функционального состояния сердца, сосудов и печени у больных гипертонической болезнью II стадии с нормальной массой тела и при наличии сопутствующего ожирения I и II степени.

В результате проведенного исследования установлено, что наличие ожирения I и II степени у больных ГБ II стадии ассоциируется с концентрическим типом гипертрофии левого желудочка, сохраненной его фракцией выброса и нарушениями процессов диастолического наполнения. Больные ГБ уже на ранних стадиях ожирения характеризуются выраженным увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, повышением жесткости магистральных артерий и паренхимы печени, нарушениями функционального состояния эндотелия.

#### რეზიუმე

სამიზნე ორგანოების რემოდელირების ინტეგრალური პარამეტრების მდგომარეობა ჰიპერტონული დაავადებით და ჭარბი წონით ავადმყოფებში

<sup>1</sup>მ. კოჩუევა,<sup>2</sup>ვ. სუხონოს,<sup>1</sup>ა. შალიმოვა,<sup>3</sup>ვ. პსარიოვა,<sup>3</sup>ნ. კირიჩენკო

ხარკოვის მედიცინის დიპლომის შემდგომი განათლების აკადემია; სუმის პოლიკლინიკა №3; სუმის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

არტერიული ჰიპერტენზია ჭარბი წონის თანხლებით სადღეისოდ კომორბიდული პათოლოგიის მეტად გავრცელებული სახეობაა. ამ ორი დაავადების შერწყმა ხასიათდება მნიშვნელოვანი სამიზნე ორგანოების რემოდელირების პრო-

ცესების ერთდროული დამძიმებით, რაც მნიშვნელოვნად ზრდის გულ-სისხლძარღვთა დაავადების გართულების რისკს.

ჰიპერტონული დაავადების (ჰდ) და ჭარბი წონის დროს სასიცოცხლო ორგანოების დაზიანების განვითარების მექანიზმები გარკვეულ მსგავსებას ავლენს. სამიზნე ორგანოების დაზიანების რისკ-ფაქტორებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია ჰემოდინამიკური და ნეიროჰუმორული (ანთებითი, რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ეფექტორები და ინსულინრეზისტენტობა). რემოდელირების პოლიეტიოლოგია, სამიზნე ორგანოების სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის თავისებურებების და მათი დარღვევის, ასევე აღნიშნული შერწყმული პათოლოგიის დროს მექანიზმების ურთიერთკავშირის შესახებ არასაკმარისი ცოდნა დღის წესრიგში აყენებს ზემოჩამოთვლილი საკითხების შესწავლის აუცილებლობას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის, სისხლძარღვების და ღვიძლის სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის შედარებითი შესწავლა II სტადიის ჰიპერტონული დაავადებით ავადმყოფებში ნორმალური წონით და ავადმყოფებში I და II ხარისხის ჭარბი წონით.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ I და II ხარისხის ჭარბი წონის არსებობა II სტადიის ჰდ-ით ავადმყოფებში ასოცირდება მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის კონცენტრულ ტიპთან, განდევნის ფრაქციის შენარჩუნებასთან და დიასტოლური აესების პროცესის დარღვევასთან. ჰდ-ით ავადმყოფები ჭარბი წონის ადრეულ სტადიაზე ხასიათდება საძილე არტერიების ინტიმა-მედიის კომპლექსის გამოკვეთილი მატებით, მაგისტრალური არტერიების და ღვიძლის პარენქიმის გაუხეშებით, ენდოთელიუმის ფუნქციური მდგომარეობის დარღვევით.

## АКТИВНОСТЬ АПЕЛИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Демиденко А.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности практически во всех развитых странах. В Украине в 2012 г. их доля составила

65,8% [2]. Значимость гипертонической болезни (ГБ) трудно недооценить ввиду широкой распространенности, высокой степени инвалидизации и смертности населения.

Наличие сопутствующей патологии существенно ухудшает течение и прогноз заболевания. Коморбидным состоянием зачастую выступает сахарный диабет 2 типа (СД 2т), значительно ухудшающий прогноз ГБ.

Проведенные исследования свидетельствуют о широкой распространенности СД 2т у больных ГБ – в 2-2,5 раза чаще в сравнении с нормотензивными лицами. Сосуществование ГБ и СД 2 типа повышает риск сосудистых катастроф почти в 10 раз [1].

Клиническому проявлению СД 2 типа предшествуют пограничные нарушения углеводного обмена, такие как нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия натощак, объединенные понятием «предиабет». Установлено, что число лиц с предиабетом намного превышает количество больных СД 2т. Своевременное выявление предиабета имеет важное социальное значение, так как глюко-метаболическое нарушение данного типа приводит к развитию СД 2т и сердечно-сосудистых заболеваний [4].

В основе развития сердечно-сосудистых осложнений при коморбидности ГБ и СД 2т лежат различные биологические механизмы, среди которых можно выделить сосудистую дисфункцию, проявляющуюся в нарушении эндотелиальной функции; нарушение фибринолитических и прокоагулянтных свойств плазмы (пролиферация матрикса, активация воспалительных процессов). Ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений отводят глюко-метаболическим нарушениям. Токсическое действие высоких концентраций глюкозы на сосудистую стенку, метаболизм липопротеидов и белков приводят к развитию микро- и макроангиопатий [3].

Прогностически важным направлением современной науки является изучение метаболически активных веществ, влияющих на углеводный обмен. К таковым относится вазоактивный пептид апелин, открытый в 1993 г. и синтезированный в 1998 г. Биологические эффекты апелина интенсивно изучаются; к основным эффектам относится положительное влияние на углеводный обмен, так как пептид идентифицирован как адипокин [8].

Целью исследования явилось определение активности апелина у больных гипертонической болезнью с коморбидным состоянием (предиабетом или сахарным диабетом 2 типа).

**Материал и методы.** Для изучения активности апелина в зависимости от выраженности углеводных нарушений обследовано 116 больных ГБ, среди них 63 (54,31%) женщин и 53 (45,69%) мужчин в возрасте 34-70 лет. Уровень артериального давления (АД) измеряли в положении пациента сидя после 5-минутного отдыха

по методу М.С. Короткова. Верификацию диагноза с определением стадии и степени ГБ проводили согласно критериям Украинского общества кардиологов и рекомендациям Европейского общества гипертензии/кардиологов (ESH/ESH, 2009 г.) [7].

Предиабет выявляли согласно критериям Европейской ассоциации по изучению СД (EASD 2007 г.) и ВОЗ 2006 г. [9]. Диагноз инсулин-независимого СД устанавливался эндокринологом амбулаторно по месту жительства и подтверждался в стационаре после комплексного клинико-инструментального обследования пациента на основании критериев экспертной группы Всемирной Организации Здравоохранения (2006).

В исследование не включали пациентов со вторичной АГ, сопутствующей аутоиммунной, эндокринологической патологией, хроническими заболеваниями печени и почек, выраженными нарушениями сердечного ритма и проводимости, острым коронарным синдромом, хронической сердечной недостаточностью III ст.

Оценка глюкометаболического профиля проводилась биохимическим методом на основании определения уровня глюкозы и инсулина натощак и 120 мин. спустя после проведения стандартного перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ). Использовался набор реактивов DRG® Инсулин (DRG Instruments GmbH, Германия, Марбург). Исследование гликозилированного гемоглобина (HbA1c) осуществлялось биохимическим методом.

Уровень апелина определялся в сыворотке крови иммуноферментным методом ELISA с использованием набора реактивов «Phoenix», USA.

Статистическую обработку данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики. В выборках с непараметрическим распределением данных результаты представлены в виде Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ), где Me - медиана (50-й перцентиль),  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  - 25-й и 75-й перцентили соответственно (верхний и нижний квартили). Для сравнения результатов использовали критерий Вилкоксона, критерий Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни, медианный тест. Для оценки взаимосвязи показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу отбрасывали при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст обследованных больных ГБ составил  $58,16 \pm 0,66$  лет; мужчин –  $59,57 \pm 1,16$  лет; женщин -  $60,64 \pm 1,53$  лет. Контрольная группа представлена 30 практически здоровыми волонтерами, сопоставимыми по полу и возрасту.

У 40 (34,46%) пациентов с ГБ в качестве коморбидного состояния был СД 2т. При исследовании углеводного

Таблица. Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у больных ГБ с предиабетом и СД 2т., Ме ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ )

Показатель \ Группа	I (больные ГБ) n=39	II (больные ГБ и предиабетом) n=37	III (больные ГБ и СД 2 типа) n=40	p (Kruskal- Wallis ANOVA)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,79 (4,26-5,16)	6,09 (5,13-6,90)	7,80 (6,44-10,60)	<0,001
Глюкоза 2 часа спустя после ПГТТ, ммоль/л	5,58 (6,00-6,34)	7,11 (6,85-8,00)	-	>0,05
Инсулин натощак, мкЕД/мл	13,59 (9,13-19,67)	23,22 (13,37-29,32)	23,86 (19,57-30,24)	<0,001
Инсулин 2 часа спустя после ПГТТ, мкЕД/мл	41,42 (30,00-57,46)	67,84 (61,34-80,29)	-	<0,001
НОМА – ИР	2,82 (1,74-3,74)	6,07 (2,34-8,02)	8,02 (5,52-14,94)	<0,001
HbA <sub>1c</sub> %	5,30 (4,70-6,97)	6,00 (5,10-7,80)	7,90 (6,50-9,50)	<0,001

обмена у 37 (31,92%) больных ГБ выявлен сопутствующий предиабет. Больные были разделены на 3 группы: I группа – 39 (33,62%) больных ГБ без сопутствующего нарушения углеводного обмена; II группа – 37 (31,92%) больных ГБ с сопутствующим предиабетом; III группа – 40 (34,46%) больных ГБ в сочетании с СД 2т. Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена представлена в таблице.

Среди 39 (33,62%) пациентов I группы с ГБ без сопутствующих нарушений углеводного обмена были 21 (53,85%) женщина и 18 (46,15%) мужчин. Возраст обследованных больных составил, в среднем, 57,52 года.

II группу составили 37 (31,92%) больных ГБ с сопутствующим предиабетом, т.е. уровень глюкозы натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л и  $\leq 6,9$  ммоль/л; уровень глюкозы 2 часа спустя после пробы с нагрузкой  $< 7,8$  ммоль/л по результатам ПГТТ и нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы натощак  $< 7,0$  ммоль/л; уровень глюкозы 2 часа спустя после пробы с нагрузкой  $\geq 7,8$  ммоль/л и  $< 11,1$  ммоль/л по результатам ПГТТ), из них 19 (51,35%) мужчин и 18 (48,65%) женщин. Возраст обследованных больных составил 46-69 лет, медиана возраста - 56,25 лет.

Из 40 (34,46%) больных III группы – больные с коморбидностью ГБ и СД 2т, женщин - 24 (60,00%), мужчин – 16 (40,00%). Медиана возраста - 62,21 года.

Анализ гликемического профиля, компонентов углеводного обмена, индексов инсулинорезистентности (ИР) показал достоверные различия в значениях глюкозы и инсулина натощак, и после ПГТТ, индексах НОМА, среди групп пациентов со значительным увеличением показателей в случае коморбидного состояния.

Скрининг пациентов с ГБ с целью выявления предиабета имеет важное социальное значение, т.к. большинство больных были работоспособного возраста, а повышение содержания HbA<sub>1c</sub> на 1% вызывает увеличение частоты развития микрососудистых осложнений на 37%; повышение частоты развития всех микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета - на 21%; смертности при сахарном диабете - на 21% [3].

Гипергликемия вызывает снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, в ответ на это увеличивается секреция инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, формируется гиперинсулинемия. Повышение индекса ИР НОМА зафиксировано у 15 (38,4%) больных I группы и 28 (75,6%) пациентов II группы, что так же подчеркивает неблагоприятный прогноз заболевания, т.к. доказано, что ИР ассоциируется с атеросклеротическим поражением как коронарных, так и периферических сосудов, являясь независимым фактором риска сосудистых катастроф [4].

Исследование активности апелина показало достоверное увеличение уровня пептида в целой выборке больных ГБ в сравнении с группой контроля 0,26 (0,14; 0,49) против 0,13 (0,12; 0,17)  $p < 0,001$ .

Анализ значений пептида в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена показал максимальный уровень в группе пациентов с ГБ и СД 2т 0,31 – (0,19-0,49) нг/мл,  $p < 0,001$  (Kruskal-Wallis ANOVA) в сравнении с группой контроля (рис.). Меньшая активность апелина по сравнению с III группой ( $p > 0,05$ ) зафиксирована в группе больных ГБ без нарушений углеводного обмена - 0,29 (0,22-0,49) нг/мл,  $p < 0,001$  (Kruskal-Wallis ANOVA) в сравнении с группой контроля.



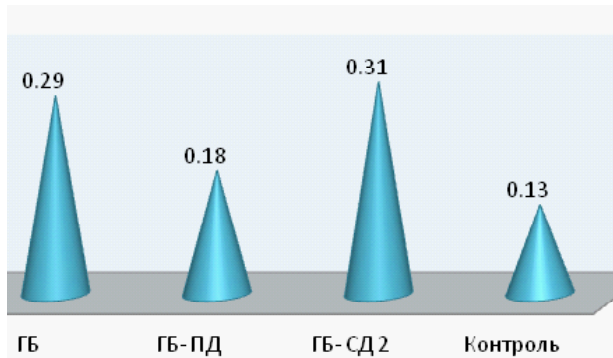


Рис. Активность пептида апеллина у больных ГБ с нарушениями углеводного обмена

Умеренная экспрессия адипокина выявлена у больных ГБ и предиабетом - 0,18 (0,14-0,32) нг/мл,  $p < 0,001$  (Kruskal-Wallis ANOVA) в сравнении с группой контроля и показателями больных I группы.

Проведенный корреляционный анализ показал множественные достоверные взаимосвязи пептида апеллина с компонентами углеводного обмена. Так, в группе больных ГБ без нарушения углеводного обмена установлена прямая достоверная зависимость активности адипокина и уровня  $HbA_{1c}$  ( $r=0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

Во II группе больных с коморбидным состоянием в виде сопутствующего предиабета выявлена достоверная связь апеллина с уровнем глюкозы после нагрузки глюкозой ( $r=0,77$ ;  $p < 0,05$ ) и инсулином после проведения ПГТТ ( $r=0,66$ ;  $p < 0,05$ ).

В III группе больных ГБ и СД 2т установлена достоверная корреляционная взаимосвязь апеллина с уровнем инсулина натощак ( $r=0,33$ ;  $p < 0,05$ ).

Физиологическая и патофизиологическая роль этого адипокина неоднозначна. Некоторые исследования, проведенные с целью изучения уровня апеллина в когорте пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, зарегистрировали снижение активности пептида в сравнении с группой контроля [6]. Erdem и соавт. наряду с зафиксированными низкими уровнями апеллина отметили повышенные значения инсулина [5].

В то же время, другими группами исследователей установлена корреляция апеллина с инсулином и увеличение уровня как пептида, так и инсулина у больных [10].

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что предиабет, согласно критериям Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, выявлен у 34,46% больных гипертонической болезнью.

Уровень апеллина в целом в выборке больных гипертонической болезнью достоверно превышает показатели группы контроля.

Максимальная активность апеллина выявлена в группе больных гипертонической болезнью с сопутствующим СД 2т.

Корреляционные связи активности апеллина с гликозилированным гемоглобином, уровнем глюкозы и инсулина натощак и после проведения теста толерантности к глюкозе свидетельствуют об участии пептида в развитии глюко-метаболических нарушений при гипертонической болезни.

Таким образом, при изучении уровня апеллина у больных ГБ установлено повышение активности пептида в сравнении с группой контроля. Наличие корреляционных связей апеллина с компонентами углеводного обмена подтверждает факт влияния на глюко-метаболические проявления. Разнонаправленность данных в отношении активности апеллина у больных с разными типами нарушений углеводного обмена диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлені та адаптовані клінічні рекомендації, засновані на доказах. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів Артеріальна гіпертензія 2012; 1(21): 96-152.
2. Державна служба статистики. Природний рух населення України 2012. Електронний ресурс. – Режим доступу до сайту <http://www.ukrstat.gov.ua>.
3. Ковалева О.Н. Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии. Здоров'я України 2012;1: 24-25.
4. Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome. JAMA 2011; 306(2): 215.
5. Erdem G., Dogru T., Tasci I., Sonmez A., Tapan S.. Low Plasma Apelin Levels in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116(5): 289-292.
6. Li L., Yang G., Li Q. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2006; 114: 544–548.
7. Mancia G., Laurent S., Agabiti E. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J. Hypertension 2009; 27: 2121-2158.
8. Sawane M, Kajiya K., Kidoya H., Takagi M., Muramatsu F., Takakura N. Apelin inhibits diet-induced obesity by



enhancing lymphatic and blood vessel integrity. Diabetes 2013; 62(6): 1970-1980.  
9. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia:

Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org. 2006.  
10. Xu S., Tsao P.S., Yue P. Apelin and insulinresistance: another arrow for the quiver? J. Diabetes 2011; 3(3): 225 – 231.

### SUMMARY

#### **APELIN ACTIVITY IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND ACCOMPANIED PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**Demydenko G.**

*Kharkov National Medical University, Ukraine*

Studying of apelin's activity corresponding to pronunciation of carbohydrate disorders was provided in 136 patients with essential hypertension. General clinical and laboratory investigations were used. In (34,46%) patients with essential hypertension comorbid type 2 diabetes was revealed, in 37 (31,92%) patients – pre diabetes. Significant increasing of apelin levels were estimated in the whole group of hypertensive patients with marked

expression in patients with comorbid type 2 diabetes. Significant correlations of apelin with components of carbohydrate pool dedicate that apelin takes part in the development of gluco-metabolic disorders in essential hypertension.

**Keywords:** essential hypertension, pre diabetes, type 2 diabetes, apelin.

### РЕЗЮМЕ

#### **АКТИВНОСТЬ АПЕЛИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Демиденко А.В.**

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

Изучена активность апелина в зависимости от выраженности углеводных нарушений у 136 больных гипертонической болезнью. Использовались общеклинические и лабораторные методы исследования. У 40 (34,46%) пациентов с гипертонической болезнью выявлен сопутствующий сахарный диабет 2 типа (СД 2т), у 37 (31,92%) больных - предиабет. Установлено достоверное

увеличение уровня апелина в целой выборке больных ГБ в сравнении с группой контроля и максимальная активность апелина в группе больных с сопутствующим СД 2т. Наличие корреляционных связей апелина с компонентами углеводного обмена свидетельствует об участии пептида в развитии глюको-метаболических нарушений при гипертонической болезни.

### რეზიუმე

აპელინის აქტივობა ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, თანმხლები პრედიაბეტითა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით

ა. დემიდენკო

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

შესწავლილია აპელინის აქტივობა ნახშირწყლოვანი დარღვევების გამოსატყულებასთან კორელაციაში. გამოკვლეულია 136 პაციენტი ესენციური ჰიპერტენზიით. ზოგადი კლინიკური და ლაბორატორიული კვლევის მეთოდების გამოყენებით 40 (34,46%) პაციენტში ესენციური ჰიპერტენზიით გამოვლენილი იქნა თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2,37 (31,92%) პაციენტში – პრედიაბეტი. დადგენილია აპელინის დონის

სარწმუნო მატება ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით და აპელინის მაქსიმალური აქტივობა თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით პაციენტების ჯგუფში. კორელაცია აპელინსა და ნახშირწყლოვანი ცვლის კომპონენტებს შორის მოწმობს აღნიშნული პეპტიდის მონაწილეობაზე გლუკომეტაბოლური დარღვევების განვითარებაში ესენციური ჰიპერტენზიის დროს.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА IL-8 (A-251T) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Чанцев В.А., Леонов В.В.

*Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина*

По современным представлениям, острый панкреатит (ОП) – мультифакториальное полиэтиологическое заболевание со сложным многокомпонентным патогенезом. Согласно классической ферментной теории, пусковым механизмом развития ОП является интрацеллюлярная активация ферментов. Еще недавно основное значение в возникновении и прогрессировании панкреатита приписывалось участию активированных ферментов поджелудочной железы (ПЖ), на сегодняшний день установлено, что главная роль в его развитии принадлежит цитокинам. Доказано участие таких цитокинов как IL-1, IL-6, IL-8, ФНО- $\alpha$  (провоспалительные), IL-4, IL-10, (противовоспалительные) в развитии и прогрессировании заболевания, а также в формировании осложнений [1-5,11].

Деструкция панкреатической ткани ведет к изменению ее антигенных свойств, т.е. формированию критического механизма для запуска иммунных процессов. В этом плане реакция поджелудочной железы на раздражитель не специфическая и не зависит от фактора, который вызвал патологический процесс. Она осуществляется через синтез и секрецию первичных медиаторов воспаления - цитокинов. Непосредственная деструкция ткани ПЖ связана также с такими факторами, как активные формы кислорода и оксид азота. Однако, по мнению некоторых авторов, они не являются первичными, это подтверждается тем фактом, что их продуцирование контролируется рядом провоспалительных цитокинов [2-4].

Так, при ОП в течение первых суток от начала клиники отмечается пик плазменных концентраций TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, а 48 часов спустя – пик концентраций IL-8 с параллельным снижением IL-10 в крови [9,10,12].

Изучение генома человека привело к качественно новому этапу медицинской науки – предсказательной медицине, основу которой составляет идентификация главных генов-модификаторов в генной сетке и поиск ассоциации полиморфизма таких генов с данными заболевания, которые позволяют прогнозировать степень риска развития, течение, тяжесть заболевания. Наследственная предрасположенность при остром панкреатите бесспорна. Хотя на сегодняшний день детальных исследований наследственных факторов острого панкреатита немногочисленно [7,8].

Целью исследования явилось определение характера распределения аллельных вариантов промоторного

участка гена IL-8 в позиции -251 у больных острым панкреатитом среди детей украинцев.

Суть однонуклеотидного полиморфизма гена IL-8 A-251T состоит в том, что в области промотора в положении -251 азотистое основание аденин замещено на тимин.

Вследствие таких замен вполне возможна смена функциональных свойств промотора, что может проявляться в повышении или подавлении транскрипции гена IL-8 и, в конечном итоге, его экспрессией в ответ на те или иные регуляторные воздействия.

**Материал и методы.** Материалом для исследования служили образцы ДНК, полученные из лейкоцитов периферической крови 100 больных острым панкреатитом, которые находились на стационарном лечении в Сумской городской клинической больнице №5 в период с 2011 по 2013 гг. – основная группа и 100 пациентов, которые не имели патологии панкреато-билиарной зоны в анамнезе – контрольная группа.

*Определение аллельных вариантов полиморфизма промотора гена IL-8 A-251T (rs4073):* полиморфизм промотора гена IL-8 определяли методом полимеразной цепной реакции (PCR) с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). С этой целью амплифицировали участок промотора указанного гена с помощью пары специфических праймеров: прямого (sense) – 5' ATGGGCTGGCTTATCTTC 3' и обратного (antisense) – 5' TTCCTGGCTCTTGTCCSTA 3'. Праймеры синтезированы фирмой «Metabion» (Германия). Для амплификации забирали 50-100 нг ДНК и добавляли к смеси, содержащей 5 мкл 5-кратного PCR - буфера, 1,5 мМ сульфата магния, 200 мкМ смеси четырех нуклеотидтрифосфатов, по 15 рМ каждого из праймеров и 0,75 ЕД Taq-полимеразы («Ферментас», Литва), объем доводили до 25 мкл деионизированной водой. PCR проводили в термоциклере GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Амплификация фрагмента промотора состояла из 30 циклов: денатурация – 94°C (50 с), гибридизация праймеров – 64,5°C (45 с) и элонгация – 72°C (1 мин). Затем 6 мкл продукта амплификации инкубировали при 37°C в течение 20 часов с 3 ЕД рестриктазы MfeI (MunI) («Ферментас», Литва) в буфере G следующего состава: 10 мМ трис-HCl (pH 7,5), 10 мМ хлорида магния, 50 мМ NaCl и 0,1 мг/мл альбумина. Если в -251 позиции гена IL-8 находился аденин, амплификат, который состоял из 485 пар осно-

Таблица. Распределение различных генотипов полиморфизма гена IL-8 A-251T (rs4073) у 100 больных различными формами острого панкреатита и контрольной группы

Ген, полиморфизм IL-8 (A-251T)	Контрольная группа		Острый панкреатит		Отечная форма		Деструктивные формы		Деструктивные формы			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	неоперированные		оперированные	
									абс	%	абс	%
T/T	36	36	37	37	28	37,8	9	34,6	3	20,0	6	54,5
A/T	46	46*	47	47	32	42,2**	15	57,7	11	73,3*,**	4	36,4
A/A	18	18	16	16	14	18,9	2	7,7	1	6,7	1	9,1
Всего	100		100		74		26		15		11	

примечание: \*, \*\* - значимость различий в распределении генотипов ( $p < 0,05$ )

ваний, расщеплялся рестриктазой MfeI (MunI) на два фрагмента – 169 и 316 пар оснований. В случае замены аденина на тимин сайт рестрикции для MfeI (MunI) исчезал и образовывался один фрагмент размером 485 пар оснований. Амплификат после рестрикции разделяли в 2,5% агарозном геле, содержащем 10 мкг/мл бромистого этидия. Горизонтальный электрофорез (0,13А; 200V) проводили в течение 40 мин. Визуализацию ДНК после электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора («Биоком», Россия).

**Результаты и их обсуждение.** Как показали проведенные исследования, среди пациентов с острым панкреатитом аллель T/T встречается в 37% случаев, аллель A/T - в 47% случаев и аллель A/A – в 16%, что соответствует распределению аллелей в украинской популяции (контрольная группа) (таблица).

Проведенные исследования продемонстрировали, что среди пациентов с отечной формой острого панкреатита доминирующим является аллель A/T – 42,2%, что касается деструктивной формы заболевания, то аллель A/T встречается в 57,7% случаев, причем у больных деструктивной формой, неоперированных - в 73,3%, у оперированных – в 36,4% (таблица).

Проведенные исследования выявили, что частота носителей гетерозиготного аллеля (генотип A/T) среди лиц с деструктивными формами острого панкреатита у неоперированных больных составила 73,3%, что достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у больных с отечной формой ОП (42,2%), это по всей вероятности, указывает на связь генотипа A/T и деструкции поджелудочной железы.

В результате исследований обнаружено также достоверно ( $p < 0,05$ ) большее количество (73,3%) носителей гетерозиготного аллеля (генотип A/T) среди лиц с деструктивными формами острого панкреатита у неоперированных больных, по сравнению с данными контрольной группы (46%), что, возможно, свидетель-

ствует о связи генотипа A/T и деструкции поджелудочной железы.

Достоверной разницы в частоте носителей гомозиготных аллелей (генотип T/T, A/A) в контрольной и основной группах не наблюдалось.

Анализ полученных в результате исследования данных позволяет сделать следующие выводы: полиморфизм гена IL-8 A-251T (rs4073) в популяции больных острым панкреатитом среди украинцев исследован впервые. Установлена достоверная ( $p < 0,05$ ) связь генотипа A/T гена IL-8 A-251T (rs4073) с деструкцией поджелудочной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березницький Я.С., Бойко В.В., Брусніцина М.П. Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із гострим панкреатитом. Дата складання протоколу: 01.01.2009.
2. Бойко В.В., Доценко Д.Г., Доценко Г.Д. Варианты нарушений иммунореактивности у больных острым панкреатитом. Харківська хірургічна школа 2009; 11(33): 70–73.
3. Верхулецький І.Е., Синепупов Н.А., Медведенко А.Ф., Пилюгин Г.Г., Осипов А.Г. Иммунориентированная терапия в комплексном лечении острого некротического панкреатита. Український журнал хірургії 2011; 4(13): 154–160.
4. Дронов А.І., Ковальська І.О., Бурміч К.С., Цимбалюк Р.С., Лубинець Т.В., Коваленко А.П. Прогнозування тяжкості стану хворих на гострий панкреатит. Клінічна хірургія 2011; 1: 32–40.
5. Ермолов А.С., Боровкова Н.В., Иванов П.А., Гришин А.В., Благовестнов Д.А., Хватов В.Б. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита. Вестник хирургии 2005; 164(6): 22-28
6. Жуков Н.А., Ширинская Н.В., Долгих Т.Н., Ахмедов В.А. Терапевтическая гастроэнтерология. Динамика экспрессии цитокинов и лактоферрина у пациентов

с хроническим алкогольным и хроническим рецидивирующим панкреатитами. Российский медицинский журнал 2006; 4: 49–52.

7. Кукош М.В., Петров М.С., Емельянов Н.В. Современные серологические маркеры острого панкреатита. <http://www.medicum.nnov.ru>. – 2003.

8. Маев И.В. Обзор. Эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты ассоциации хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2005; 2: 12–16.

9. Наумов А.В., Мануйлов А.М. Особенности секреции цитокинов у больных с ограниченными гнойно-воспалительными жидкостными скоплениями брюшной полости. Трудный пациент 2011; 9(1): 44–46.

10. Шабанов В.В. Обзор литературы. Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита. Вестник Российской Академии медицинских наук 2003; 9: 44–47.

11. Gulcubuk A., Altunatmaz K., Sonmez K., Naktanir-Yatkin D., Uzun H., Gurel A., Aydin S. Effects of curcumin on tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in the late phase of experimental acute pancreatitis. J. Vet. Med. 2006; 53: 49–54.

12. Keceli M., Can K., Erdogan S., Kerek M., Ince O. The effect of interleukin-10 on acute pancreatitis induced by cerulein in a rat experimental model. Journal of Investigative Surgery 2005; 18: 7-12.

## SUMMARY

### POLYMORPHISM OF GENE OF IL-8 (A-251T) IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**Chantsev V., Leonov V.**

*Sumy State University, Medical Institute, Ukraine*

The research aims to investigate the IL-8 A-251T (rs 4073) gene polymorphism in patients with acute pancreatitis. The frequency of allelic variants of cytokine gene in 100 patients was determined. Genotype A/T was found in 47.0% of cases (47 patients) of acute pancreatitis, T/T alleles – in 37% of cases (37 patients), A/A alleles in 16% of cases (16 patients).

In 73.3% of non-operated patients with destructive forms of acute pancreatitis the reliable ( $p < 0,05$ ) increase of heterozygous carriers of genotype A/T were detected. In patients with edematous form of acute pancreatitis frequency of A/T was detected in 42.2% of cases, In control group frequency of A/T was detected in 46% of cases, The possible association between genotype A/T and the destruction of the pancreas was determined.

**Keywords:** acute pancreatitis, polymorphism of gene of IL-8 A-251T, cytokine.

## РЕЗЮМЕ

### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА IL-8 (A-251T) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

**Чанцев В.А., Леонов В.В.**

*Сумской государственной университет, Медицинский институт, Украина*

Исследован полиморфизм гена IL-8 A-251T (rs 4073) у 100 больных острым панкреатитом. Больные находились на стационарном лечении в Сумской городской клинической больнице №5. При анализе частот аллельных вариантов гена цитокина выявлено, что доминирующим вариантом были гетерозиготы с основным аллелем (генотип А/Т), который встречался у 47 (47,0%) больных острым панкреатитом, аллель Т/Т встречался у 37 (37%) и аллель А/А – у 16 (16%) больных, что соответствует распределению аллелей в украинской популяции (контрольная группа).

Зафиксировано достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение частоты носителей гетерозиготного аллеля (генотип А/Т) среди лиц с деструктивными формами острого панкреатита у неоперированных больных (73,3%), против 42,2% частоты этого генотипа у больных с отеочной формой острого панкреатита и по сравнению с данными контрольной группы 46%, что, по всей вероятности, указывает на связь генотипа А/Т и деструкции поджелудочной железы.

რეზიუმე

IL-8 (A-251T) გენის პოლიმორფიზმი მწვავე პანკრეატიტით პაციენტებში

ვ. ჩანცევი, ვ. ლეონოვი

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, უკრაინა

გამოკვლეულია პოლიმორფული IL-8 (A-251T) გენი მწვავე პანკრეატიტით 100 პაციენტში, რომლებიც იმყოფებოდნენ სტაციონარულ მკურნალობაზე სუმის კლინიკურ №5 საავადმყოფოში. ციტოკინური გენის ალელური ვარიანტის სიხშირის ანალიზის შედეგად დადგენილია, რომ დომინირებულ ვარიანტს წარმოადგენს ჰეტეროზიგოტები ძირითადი ალელებით (გენოტიპი A/T), რომლებიც აღმოჩნდა 47 (47,0%) შემთხვევაში მწვავე პანკრეატიტის შემთხვევაში. ალელი T/T განისაზღვრა 37%-ში, ალელი A/A - 16%-ში, რაც შეესაბამება ალელის გავრცელებას უკრაინულ პოპულაციაში (საკონტროლო ჯგუფი).



დადგენილია ( $p < 0,05$ ) მომატებული 73,3% ჰეტერო-ზიგოტური ალელის მატარებლების რაოდენობის სწრაფი მატება (73,3%) (გენოტიპი A/T) მწვავე დესტრუქციული პანკრეატიტით არანაოპერაციებ პაციენტებში ამ გენოტიპის შემუპებით

ფორმით მწვავე პანკრეატიტის შემთხვევაში (42,2%) და საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან (46%) შედარებით, რაც სავარაუდოდ, მიუთითებს A/T გენოტიპის კავშირზე კუჭქვეშა ჯირკვლის დესტრუქციასთან.

## ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, СПОНТАННЫМ КЛИРЕНСОМ ВИРУСА ГЕПАТИТА С И ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ АНТИ-НСV

Жандарова Н.А.

*Государственное учреждение «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», научный отдел вирусных гепатитов с блоком СПИД Киев, Украина*

Течение HCV-инфекции, несмотря на достигнутые успехи в гепатологии, по сей день является проблемой для специалистов в этой области. Украина относится к странам со средней распространённостью HCV-инфекции, где инфицировано около 3% населения, что превышает 1 млн. лиц. Известно, что у 50-85% больных острым гепатитом С (ОГС) переходит в хронический гепатит С (ХГС), являющийся основной формой заболевания [3,5-7]. Одним из вариантов естественного течения HCV-инфекции является спонтанный клиренс (СК) вируса гепатита С (ВГС, HCV). Чаше он наблюдается при ОГС и встречается в 3,7-53% всех случаев заболевания в различных регионах земного шара [5,7]. При определении анти-HCV иногда регистрируют ложноположительные реакции (ЛПР) анти-HCV. Это явление достаточно редкое - частота таких ответов составляет около 5-11%. Перекрестную реактивность дают различные состояния, сопровождающиеся стимуляцией гуморального иммунного ответа - соматические и тяжелые инфекционные заболевания с значительными деструктивными процессами в пораженных органах (цирроз печени, туберкулез, онкологические заболевания, различные аутоиммунные заболевания, алкогольное поражение печени) [1,4]. Широко распространено мнение о связи ЛПР анти-HCV с процессом гестации [2].

Целью исследования явилось определение особенностей гуморального иммунного ответа у пациентов с хроническим гепатитом С, спонтанным клиренсом вируса гепатита С и ложноположительными реакциями анти-HCV.

**Материал и методы.** Наблюдались 203 пациента в возрасте 18-67 лет с подозрением на HCV-инфекцию, обнаруженную при проведении скринингового обследования пациентов на anti-HCV total методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также во время планового обследования перед оперативным вмешательством в женской консультации, при обследовании доноров, при обращении к врачу в связи с жалобами. Материалом для исследования была сыворотка и цельная кровь anti-HCV позитивных пациентов. Исследования проводились в соответствии с инструкциями производителей. Для определения anti-HCV total использовали иммуноферментные тест-системы третьего поколения: «ДИА-HCV» («Диапроф-Мед», Украина). В качестве конформационных тестов использовали ИФА на стрипах (SIA) с использованием иммуноферментных тест-систем «Бест анти-ВГС-спектр» («Вектор-Бест», Россия) и иммуноблотинг (RIBA) с использованием тестов «Chiron Corporation RIBA HCV 3.0 SIA» (Emeryville, California). Методы позволяют идентифицировать специфические антитела (АТ) anti-HCVIgG к индивидуальным вирусным протеинам (ИВП): структурным (core) и неструктурным вирусным белкам (НВБ) - NS3, NS4, NS5 [19]. Реактивность сывороток к каждому ИВП определялась по коэффициенту позитивности (R): при  $R > 1$  сыворотку считали положительной, при  $R < 1$  - отрицательной. Качественное исследование наличия RNA-HCV в сыворотке проводили как минимум дважды с интервалом 6-12 месяцев методом полимеразной цепной реакции (ПЦР, PCR), используя тест-системы «АмплиСенс HCV-FTR» с детекцией продуктов амплификации в



режиме «реального времени» («АмплиСенс», Россия) и чувствительностью реагентов («bioMerieux», Франция) 50 МЕ/мл.

Математическую обработку полученных результатов проводили с применением программы SPSS v17.0 (IBM, США) и электронных таблиц MS Excel. Для статистической обработки с определением значимости полученных результатов использовали критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Статистически значимой считалась 95% вероятность различия (различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Среди 203 анти-HCV-положительных пациентов, у которых anti-HCV total определены в 100% на основании молекулярно-вирусологических (PCR) и серологических (SIA, RIBA) исследований, выделено 3 группы пациентов. ЛПР анти-HCV за счет перекрестной реактивности (беременность, аутоиммунные и онкологические заболевания) диагностирована у 11 (5,4%) пациентов, которые составили первую группу (рис. 1).

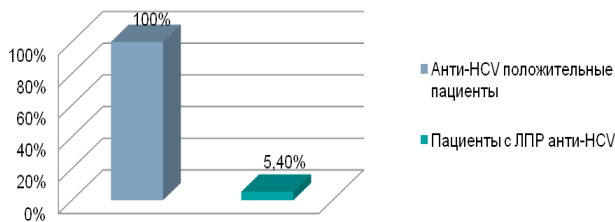


Рис. 1. Частота определения ЛПР анти-HCV среди всех анти-HCV положительных пациентов

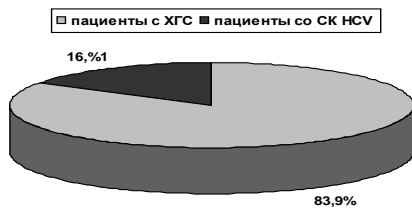


Рис. 2. Распределение случаев СК HCV и ХГС среди анти-HCV положительных пациентов

ЛПР анти-HCV подтвердилась на основании положительных результатов АТ к ИВП, которые кодируются одним геном (АТ к core-протеину - anti-HCVIgGcor или АТ как минимум к одному из НББ - anti-HCVIgGNS3, anti-HCVIgGNS4, anti-HCVIgGNS5) при условии отрицательных результатов RNA-HCV. Вторая группа - пациенты со СК HCV, диагностированным на основании определения АТ к ИВП, которые кодируются разными генами (АТ к core-протеину - anti-HCVIgGcor и АТ как минимум к одному из НББ - anti-HCVIgGNS3, anti-HCVIgGNS4, anti-HCVIgGNS5) при условии отрицательных результатов RNA-HCV как минимум дважды в течение 6-12 месяцев. Пациенты этой группы в анамнезе не получали противовирусную терапию. Третья группа - больные ХГС, что подтвердилось определением АТ к ИВП (anti-HCVIgGcor, anti-HCVIgGNS3, anti-HCVIgGNS4, anti-HCVIgGNS5) при условии обязательного присутствия RNA-HCV в сыворотке крови. Таким образом, из оставшихся 192 пациентов (за счет исключения случаев ЛПР анти-HCV) у 31 (16,1%) пациента диагностирован СК HCV и у 161 (83,9%) пациента - ХГС (рис. 2).

Анализ результатов выявления АТ к core-протеину (anti-HCVIgGcor) и НББ (anti-HCVIgGNS3 - NS5) выявил существенные различия (таблица 1).

Среди пациентов с ХГС отмечаются наиболее высокие показатели частоты выявления АТ к ИВП. Для группы обследованных со СК HCV и ЛПР анти-HCV характерен низкий гуморальный иммунный ответ к НББ. Реже всего идентифицировались anti-HCVIgGNS5 у пациентов с ЛПР анти-HCV - 9%, со СК HCV - 38,7% в сравнении с пациентами с хронической инфекцией - 88,8% ( $p < 0,01$ ).

При сравнении реактивности сывороток среди исследуемых групп было отмечено, что реактивность АТ к НББ также существенно выше в группе больных ХГС в сравнении с пациентами со СК HCV и ЛПР анти-HCV (таблица 2).

Таблица 1. Частота выявления антител к индивидуальным белкам HCV среди групп пациентов с ЛПР анти-HCV, СК HCV и ХГС

Серологические маркеры	Группы пациентов (n=203)						p
	I группа ЛПР анти-HCV (n=11)		II группа СК HCV (n=31)		III группа ХГС (n=161)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Anti-HCV IgG cor	6	54,7	31	100	161	100	<0,01
Anti-HCV IgG NS3	3	27,3	22	71	161	100	<0,01
Anti-HCV IgG NS4	2	18,2	21	67,7	156	96,9	<0,01
Anti-HCV IgG NS5	1	9	12	38,7	143	88,8	<0,01

примечание: достоверная разница показателей ( $p < 0,01$ ) определена посредством теста  $\chi^2$   
\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

Таблица 2. Реактивность сывороток анти-HCV положительных пациентов разных групп (по определению R-коэффициента позитивности)

Серологические маркеры	Группы пациентов (n=203)		
	I группа ЛПР анти-HCV, M±s (n=11)	II группа СК HCV, M±s (n=31)	III группа ХГС, M±s (n=161)
Anti-HCV IgG cor	7,1±3,3	10,2±4,1	13,7±5,3*
Anti-HCV IgG NS3	4,4±1,9	9,2±3,9	16,8±6,1**
Anti-HCV IgG NS4	2,1±0,65	9,3±4,7	15,7±5,7**
Anti-HCV IgG NS5	2,2±0,21	8,5±4,2	16,4±6,2**

примечание: \*\*\* – достоверная разница показателей ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) определена посредством теста  $\chi^2$  (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ )

Средние показатели R (коэффициента позитивности) anti-HCVIgGNS5 среди пациентов с ХГС, СК HCV и ЛПР анти-HCV составили 16,4±6,2; 8,5±4,2 и 2,2±0,21, соответственно, ( $p < 0,01$ ), что характерно и для других АТ к НВБ (anti-HCVIgGNS3 - NS4).

Значительное уменьшение реактивности и частоты выявления anti-HCVIgGcor в сыворотке крови пациентов с ХПР анти-HCV (54,7%), в сравнении с пациентами с ХГС и СК HCV - 100% ( $p < 0,01$ ), свидетельствует о высокой иммуногенности core-протеина.

#### Выводы

1. Среди обследованных пациентов с ЛПР анти-HCV определялась у 5,4% анти-HCV положительных пациентов за счет перекрестной реактивности (беременность, аутоиммунные и онкологические заболевания). Серологическая картина пациентов с ЛПР анти-HCV характеризовалась низкой частотой выявления АТ и реактивностью сывороток (методом SIA или RIBA) к core-протеину (anti-HCVIgGcor) или одному/нескольким НВБ (anti-HCVIgGNS3 - NS5).
2. В рамках исследования случаи СК HCV определялись среди 16,1% HCV-инфицированных пациентов на основании положительных результатов anti-HCVIgGcor и АТ к одному/нескольким НВБ при условии негативации RNA-HCV двукратно с интервалом 6-12 месяцев. ХГС с наличием специфической RNA-HCV в сыворотке крови подтвердили 83,9% пациентов.
3. Для группы обследованных со СК HCV был характерен низкий гуморальный иммунный ответ (частота и реактивность АТ) к НВБ (anti-HCVIgGNS3 - NS4) в сравнении с этими показателями у пациентов с хронической инфекцией. Низкое выявление anti-HCVIgGNS5 (38,7%) в сыворотке крови пациентов со СК HCV (у пациентов с ХГС - 88,8%,  $p < 0,01$ ) является значимой серологической характеристикой СК HCV.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Євстігнєєв І.В. Серологічні і молекулярно-біологічні методи діагностики вірусних гепатитів В і С. Сучасна гастроентерологія. 2010; 52(2): 111-116.
2. Вєдїна Л.А., Крїницьна Э.В., Казарїна Н.Е., Ложно-

положительные результаты выявления серологических маркеров гепатита С и процесс гестации: существует ли связь? Новости «Вектор-Бест». 2010; 55(1).

3. Марієвський В.Ф., Гураль А.Л. Концепція загальнодержавної програми профілактики парентеральних вірусних гепатитів в Україні. Профілактична медицина. 2010; 11 (3): 3-8.
4. Федорченко С.В. Клиническое значение определения антител к неструктурным протеинам при острой и хронической HCV-инфекции. Клиническая инфектология и паразитология. 2013; 5(2): 59-68.
5. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография. К.: 2010; 272.
6. Ezzikouri S., Alaoui R., Rebbani K., Brahim I. et al. Genetic variation in the interleukin-28B gene is association with spontaneous clearance and progression of hepatitis C virus in Moroccan patients. PLOS ONE. 2013; 8(1): 1-6.
7. Marcellin P. Hepatitis B and Hepatitis C in 2009. Liver Int. 2009; 29(1): 1-8.

#### SUMMARY

#### FEATURES OF THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, SPONTANEOUS CLEARANCE OF HEPATITIS C VIRUS AND FALSE-POSITIVE REACTIONS OF ANTI-HCV

Zhandarova N.

State Institution "Institute of Epidemiology and Infectious Diseases name of LV Gromachevsky NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine

Among the patients residing in the territory of Ukraine false-positive reaction of anti-HCV was determined in 5.4% of anti-HCVpositive patients with low frequency of antibodies and low reactivity of sera to a structural viral protein or nonstructural viral proteins (by SIA or RIBA). Cases of spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) were detected in 16.1% of anti-HCV positive patients and based on the detection of antibodies to the core-protein and one or several of nonstructural viral proteins on condition negatvation of RNA-HCV twice with an interval of 6-12

months. Chronic hepatitis C with the presence of specific RNA-HCV in blood serum was confirmed in 83.9% of patients. The group of examinees with spontaneous clearance of HCV was characterized by low humoral immune response compared to chronic persistent infection.

**Keywords:** chronic hepatitis C, spontaneous clearance of hepatitis C virus, false-positive reaction of anti-HCV, non-structural viral proteins, the humoral immune response.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, СПОНТАННЫМ КЛИРЕНСОМ ВИРУСА ГЕПАТИТА С И ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ АНТИ-НСV

**Жандарова Н.А.**

*Государственное учреждение «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», научный отдел вирусных гепатитов с блоком СПИД Киев, Украина*

Среди пациентов, проживающих на территории Украины, ложноположительная реакция анти-НСV определялась у 5,4% анти-НСV положительных пациентов с низкой частотой выявления антител (АТ) и низкой реактивностью сывороток (методом SIA или RIBA) к core-протеину или неструктурным вирусным белкам (НВБ). Случаи спонтанного клиренса (СК) вируса гепатита (ВГС, НСV) определялись у 16,1% анти-НСV положительных пациентов на основании выявления АТ к core-протеину и к одному/нескольким НВБ при условии негативации RNA-HCV двукратно с интервалом 6-12 месяцев. Хронический гепатит С (ХГС) с наличием специфической RNA-HCV в сыворотке крови был подтвержден у 83,9% пациентов.

Для группы обследованных со СК НСV, в сравнении с ХГС, был характерен низкий гуморальный иммунный ответ к НВБ.

## რეზიუმე

ჰუმორული იმუნური პასუხის თავისებურებანი პაციენტებში ქრონიკული C ჰეპატიტით, C ჰეპატიტის ვირუსის სპონტანური კლირენსით და ანტი-НСV ცრუ-დადებითი რეაქციით

**ნ. ჟანდაროვა**

*სახელმწიფო დაწესებულება "გრომაშევსკის სახ. უკრაინის ნაციონალური სამედიცინო აკადემიის ეპიდემიოლოგიისა და ინფექციური დაავადებების ინსტიტუტი", კიევი, უკრაინა*

უკრაინის ტერიტორიაზე მცხოვრებ პაციენტთა შორის, რომლებსაც აღენიშნებოდა ანტი-НСV დადებითი რეაქცია ანტისხეულების გამოვლინების დაბალი სიხშირით და შრატების დაბალი რეაქტიულობით (SIA და RIBA-ს მეთოდით) core-პროტეინთან ან არასტრუქტურულ ვირუსულ ცილებთან ცრუ-დადებითი ანტი-НСV რეაქცია გამოვლინდა 5,4%-ში. C ჰეპატიტის ვირუსის სპონტანური კლირენსის შემთხვევები აღინიშნა 16.1%-ში ანტი-НСV-დადებით პაციენტებში core-პროტეინის და ერთ/ან რამდენიმე არასტრუქტურული ვირუსული ცილის მიმართ ანტისხეულების გამოვლინების საფუძველზე RNA-HCV აქტივაციის პირობებში ორჯერადად 6-12 თვის ინტერვალით. ქრონიკული C ჰეპატიტი სპეციფიკური RNA-HCV არსებობით სისხლის შრატში დაფიქსირდა პაციენტთა 83.9%-ში. ქრონიკული კლირენსის ჯგუფის პაციენტებისთვის, ქრონიკული C ჰეპატიტის ჯგუფთან შედარებით, დამახასიათებელი იყო დაბალი ჰუმორული იმუნური პასუხი არასტრუქტურული ვირუსული ცილების მიმართ.

## MONOCYTE CHEMO ATTRACTANT PROTEIN-1 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF DIFFERENT FUNCTIONAL CLASS WITH TYPE 2 DIABETES

Kravchun P., Narizhna A., Ryndina N.

*Kharkiv National Medical University, Ukraine*

Despite the successes of treatment prevalence of chronic heart failure (CHF) is 1.5-2% of the population, the mortality rate reaches 20% of patients with chronic heart failure during the year [9]. According to research a poor prognosis in patients with CHF is caused by the presence of comorbidity [9].

At the present stage the type 2 diabetes is considered as a predictor of cardiovascular disease, including heart failure. Diabetes mellitus (DM) type 2 is the cause of enormous human and socio-economic losses. Today, 260 million people worldwide suffer from type 2 diabetes [7]. In Ukraine, more than 1 million inhabitants found with this pathology. The presence of type 2 diabetes increases mortality by 2-3 times, reduces life expectancy by 10-30%.

According to WHO, up to 4-6% of the population suffers with type 2 diabetes in economically developed countries, and every 13-15 years the number of patients with this pathology doubles. [2] Urgency of the problem caused by the high frequency syntropic of CHF and type 2 diabetes. According to the results Silverberg 80% of patients with chronic renal failure (CRF) was diagnosed with CHF, 50% of them suffered from type 2 diabetes [1].

Immunological theory of worsening heart failure confirmed by numerous studies and there is no doubt [2,4]. The role fibrotic factors are interest, including monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), in the progression of heart failure.

MCP-1 was the first identified as a secretion product of leukemia cells stimulated with lipopolysaccharide, and also mononuclear cells of peripheral blood. MCP-1 is not only chemoattractants, migration and extravasation of mononuclear cells into the center of inflammation, but also mediate inflammation and activates with resident cells [6].

Activation of the MCP-1 synthesis is a common pathophysiologic mechanism of progress tubulointerstitial damage and fibrosis in inflammatory renal disease as well as with non-inflammatory diseases of the kidney, no marked exacerbation occurring, such as diabetic nephropathy. The increasing the synthesis of chemokines and adhesion molecules is the important role, which include MCP-1. The dynamics of MCP-1 in patients with chronic heart failure in the presence of type 2 diabetes is a debated question.

Link with academic programs, themes. Work was done in accordance with the master plan of scientific research (R&D) Kharkiv National Medical University and is a piece

of research topics “Neurohumoral effects in the progression of chronic heart failure in patients with hypertension and coronary heart disease and renal dysfunction and anemic syndrome» (№ state registration 0111U001395).

The aim - assess the dynamics of MCP-1 in patients with CHF various functional class (FC) depending on the presence or absence of concomitant type 2 diabetes.

**Materials and methods.** There were examined 95 patients with CHF FC II - III due to coronary heart disease (CHD) who were treated at the cardiology department of the Kharkiv City Clinical Hospital № 27 (mean age 65,13±8,66 years).

The first group included 52 patients with CHF with type 2 diabetes, the second - 43 CHF patients without type 2 diabetes. Research was excluded patients with acute coronary syndrome, acute myocardial infarction. CHF FC established classification of the New York Heart Association (NYHA). The presence of diabetes was adjusted according to the American Diabetes Association (American Diabetes Association - ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (European Association for the Study of Diabetes - EASD).

71 patients had CHF FC II, 24 patients - III FC. Among the patients of first group 40 patients were diagnosed in CHF FC II, 12 - III FC. In II group 31 patients were with CHF class II, 12 patients – with III FC. All the patients underwent clinical and biochemical blood tests. Patients underwent instrumental tests: ECG, echocardiography Doppler mode. MCP-1 were determined by ELISA using a reagent kit «HUMAN MCP-1 (eBiocience, Austria). The concentration of proinflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) - «interleukin - 1 $\beta$  - IFA - BEST» (CJSC “Vector-Best“, Novosibirsk).

Statistical data processing was carried out using statistical software package «Microsoft Excel». Data are presented as mean values and the average error. Statistical significance was determined by various medium by F-Fisher. Analysis of interactions conducted using Spearman correlation (r).

**Results and their discussion.** In patients with CHF with concomitant type 2 diabetes observed a significant increase in MCP-1 and IL-1 $\beta$  compare with patients without DM 2. Data presented in Table 1. The analysis of the dynamics of the proinflammatory cytokine level and MCP-1 is of interest in patients with CHF of different functional states with concomitant diabetes and without. Data are presented in Table 2.



Table 1. Indicators of MCP-1, IL-1 $\beta$  and total FC CHF in CHF patients with or without type 2 diabetes

Indicator, units	Patients with CHF and type 2 diabetes (n=52)	Patients with CHF and without type 2 diabetes (n=43)
MCP-1, pg/mL	4,61 $\pm$ 2,5*	4,56 $\pm$ 2,9
IL-1 $\beta$ , pg/mL	1,62 $\pm$ 0,39*	1,41 $\pm$ 0,09
Total FC CHF	2,27 $\pm$ 0,08*	3,12 $\pm$ 0,12 <sup>#</sup>

note: \* -  $p \leq 0,05$  when comparing CHF patients with type 2 diabetes and without;

<sup>#</sup> -  $p \leq 0,05$  when comparing patients with type 2 diabetes and without CHF FC with the same CHF FC

Table 2. Indicators of MCP-1 and IL-1 $\beta$  according to functional class CHF patients in the presence or absence of type 2 diabetes

Indicator, units	Patients with CHF and without type 2 diabetes (n=43)		Patients with CHF and type 2 diabetes (n=52)	
	II FC (n=31)	III FC (n=12)	II FC (n=40)	III FC (n=12)
MCP-1, pg/mL	91,4 $\pm$ 3,9* <sup>#</sup>	105,0 $\pm$ 3,0* <sup>#</sup>	113,3 $\pm$ 2,2**	126,6 $\pm$ 4,7**
IL-1 $\beta$ , pg/mL	0,9 $\pm$ 0,04	1,0 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,05	0,9 $\pm$ 0,1

note: \* -  $p \leq 0,05$  when comparing patients with CHF FC III with FC II type 2 diabetes;

\*\* -  $p \leq 0,05$  when comparing patients with CHF FC III with FC II and without 2 diabetes

<sup>#</sup> -  $p \leq 0,05$  when comparing patients with type 2 diabetes and without it with the same CHF FC

In patients with CHF with type 2 diabetes, as well as in patients with chronic heart failure without type 2 diabetes found rising concentrations of MCP-1, IL-1 $\beta$  proportion to the severity of cardiac decompensation. The patients IRS CHF FC with type 2 diabetes level of MCP-1 was higher than FC II on 10.32% ( $p \leq 0,05$ ), IL-1 $\beta$  on 30.6 % ( $p \leq 0,05$ ). In the comparison group, which included the patients with CHF without diabetes, also found the increase of MCP-1 in patients with CHF compared with IRS FC FC II on 13.3% ( $p \leq 0,05$ ), IL-1 $\beta$  - on 9.68 % ( $p \leq 0,05$ ). Analysis of the concentration of these indices in the serum was conducted in patients with type 2 diabetes and without the presence of the same functional class CHF.

So patients with CHF FC II with type 2 diabetes had a significantly increase of the level of MCP-1 by 19% ( $p \leq 0,05$ ) when compared with patients without diabetes. As for patients with IRS FC, the level studied marker also significantly increased in the presence of concomitant type 2 diabetes. The proinflammatory IL-1 $\beta$  was not significantly different in the two groups.

The spearman correlation was used to analyze the presence and nature of the relationship between the studied parameters. There were found direct links between MCP-1 and IL-1 $\beta$  ( $r=0,54$ ,  $p \leq 0,05$ ), total CHF FC ( $r =0,51$ ,  $p \leq 0,05$ ). The presence of type 2 diabetes in patients with chronic heart failure is associated with increased fibrosis markers submitted MCP-1, due to the high autoimmune activity, accompanied by increasing signs of cardiac decompensation. The obtained results do not contradict of the world medical literature. In paper of Namiki M. et al. indicated on bringing autoimmune proinflammatory cytokines in the expression level of MCP-1 macrophages.

The presence of type 2 diabetes has a negative impact on the markers displayed immune inflammation which increases

ing of levels of fibrosis marker MCP-1 due to excessive activity of proinflammatory cytokine IL link provided by IL - 1 $\beta$ , which has a synergistic negative effect on the course of CHF.

Conclusions:

1. The high activity of IL-1 $\beta$  and MCP-1 was revealed in patients with CHF with concomitant type 2 diabetes compared with patients without diabetes.
2. The increase in the parameter of profibrotic MCP-1 and pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  was found in patients with CHF with type 2 diabetes and without an in parallel growth of CHF FC.
3. The presence of type 2 diabetes have a negative impact on the work of cytokines and markers of fibrosis, as evidenced by higher levels of IL-1 $\beta$  and MCP-1 compared with patients without type 2 diabetes in the presence of the same FC CHF.

The determining the presence and nature of the relationship between the parameters of fibrosis and types of left ventricular remodeling in chronic heart failure and type 2 diabetes is a research of prospects.

## REFERENCES

1. Graham U.M., Magee G.M., Hunter S.J. et al. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Outpatient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic. Ulster Med Journal. 2010; 79(2): 57-61.
2. Lipsic E., P. van der Meer. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. European Journal of Heart Failure 2010; 12: 104-105.
3. Litvinov LA, Tonkovid OB. Modern state of the prevalence of diabetes among the population of the European



Region of WHO. East European Journal of Public Health 2008; 3(3): 92-96.

4. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure 2012; 14: 803-869.

5. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009; 53: 589-596.

6. Namiki M, Kawashima S, Yamashita T, Ozaki M, Hirase T, Ishida T, Inoue N, Hirata K, Matsukawa A, Morishita R, Kaneda Y, Yokoyama M. Local overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 at vessel wall induces infiltration of macrophages and formation of atherosclerotic lesion: synergism with hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002; 22(1):115-20.

7. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. et al. Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome. International Journal of Nephrology 2011; 11: 2-8.

8. van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Renal dysfunction in chronic heart failure. Heart 2009; 95: 1808-1812.

9. Wettinger S.B., Doggen C.J., Spek C.A. et al. High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells. Blood 2005; 105(5): 2000-2006.

## SUMMARY

### MONOCYTE CHEMO ATTRACTANT PROTEIN-1 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF DIFFERENT FUNCTIONAL CLASS WITH TYPE 2 DIABETES

**Kravchun P., Narizhna A., Ryndina N.**

*Kharkiv National Medical University, Ukraine*

The aim of the study was to assess the dynamics of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with chronic heart failure of different functional classes depending on the presence or absence of concomitant type 2 diabetes.

95 patients with chronic heart failure II - III FC were examined due to coronary heart disease who were treated at the cardiological department of the Kharkiv City Clinical Hospital № 27 (mean age 65,13±8,66 years). The first group included 52 patients with CHF with type 2 diabetes, the second - 43 CHF patients without type 2 diabetes. Research was excluded patients with acute coronary syndrome, acute myocardial infarction. 71 patients of patients had II NYHA FC, 24 patients - III FC.

Among the patients of first group 40 patients were diagnosed in CHF FC II, 12 - III FC. In II group 31 patients were with CHF class II, 12 patients – with III FC.

Concentration of proinflammatory cytokine interleukin-1 $\beta$  and fibrosis factor monocyte chemoattractant protein-1 were determined by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

In patients with chronic heart failure in presence or absence of type 2 diabetes increase in the profibrotic parameter monocyte chemoattractant protein-1 and proinflammatory cytokine interleukin-1 $\beta$  were increasing in parallel with NYHA FC increasing. Presence of type 2 diabetes negatively affects the work of cytokines and markers of fibrosis, as evidenced by higher levels of interleukin-1 $\beta$  and monocyte chemoattractant protein-1, compared with patients without diabetes in the presence of the same NYHA FC of chronic heart failure.

**Keywords:** chronic heart failure, type 2 diabetes, interleukin-1 $\beta$ , monocyte chemoattractant protein-1.

## РЕЗЮМЕ

### МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН-1 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**Кравчун П.Г., Нарижная А.В., Рындина Н.Г.**

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2, Украина*

Целью исследования явилась оценка динамики моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 у больных хронической сердечной недостаточностью различного функционального класса в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего сахарного диабета 2 типа.

Обследовано 95 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функционального класса (ФК) вследствие ишемической болезни сердца (ИБС). Больные находились на лечении в кардиологическом отделении Харьковской городской клинической больницы №27 (средний возраст - 65,13±8,66 лет). Первую группу составили 52 больных ХСН и сопутствующим СД 2 типа, вторую – 43 больных ХСН без СД 2 типа. Из исследования исключены больные острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда. Из числа обследованных ХСН II ФК имел 71 больной, III ФК – 24 больных. Среди пациентов первой группы ХСН II ФК определена у 40 больных, III ФК – у 12 больных, во второй группе ХСН II ФК диагностирована у 31 больного, III ФК – у 12 больных.

Концентрацию провоспалительного цитокина интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактора фиброза моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) определяли иммуноферментным методом.

У больных ХСН с СД 2 типа и без него наблюдается возрастание профибротического параметра MCP-1 и провоспалительного цитокина интерлейкин-1 $\beta$  параллельно с ростом ФК ХСН. Наличие сахарного диабета негативно влияет на цитокины и маркеры фиброза, что подтверждается более высоким уровнем ИЛ-1 $\beta$  и MCP-1 по сравнению с пациентами без сахарного диабета при наличии одинакового ФК ХСН.

რეზიუმე

მონოციტური ქემოატრაქციული პროტეინ-1 ავადმყოფებში სხვადასხვა ფუნქციური კლასის გულის ქრონიკული უკმარისობით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით

პ. კრავჩუნი, ა. ნარიჟნაია, ნ. რინდინა

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა №2, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მონოციტური ქემოატრაქციული პროტეინ-1-ის დინამიკის შეფასება ავადმყოფებში სხვადასხვა ფუნქციური კლასის გულის ქრონიკული უკმარისობით, თან-

მხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და მის გარეშე-დაკვირვება ჩატარდა 95 ავადმყოფზე (საშუალო ასაკი - 65,13 $\pm$ 8,66 წ.) გულის იშემიური დაავადებით გამოწვეული II-III ფუნქციური კლასის (ფკ) გულის ქრონიკული უკმარისობით (გქუ), რომლებიც მკურნალობდნენ ხარკოვის №27 კლინიკურ საავადმყოფოში. I ჯგუფი შეადგინა გქუ-ით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით 52 ავადმყოფმა, II ჯგუფი - 43 ავადმყოფმა დიაბეტის გარეშე. კვლევაში არ იყო ჩართული ავადმყოფები მწვავე კორონარული სინდრომით და მიოკარდიუმის ინფარქტით. შესწავლილ ავადმყოფებს შორის 71 იყო II ფკ გქუ-ით, 24 - III ფკ გქუ-ით. I ჯგუფის პაციენტებს შორის 40 იყო II ფკ გქუ-ით, 12 - III ფკ გქუ-ით; II ჯგუფში აღმოჩნდა 31 ავადმყოფი II ფკ გქუ-ით, 12 - III ფკ გქუ-ით.

ანთებითი ციტოკინის ინტერლეიკინ - 1 $\beta$  და ფიბროზის მარკერის მონოციტური ქემოატრაქციული პროტეინ-1-ის კონცენტრაცია განისაზღვრა იმუნოფერმენტული მეთოდით. ავადმყოფებში გქუ-ით, თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და დიაბეტის გარეშე გამოავლინდა ზემოდასახელებული პარამეტრების მატება გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის ზრდის პარალელურად.

დადგენილია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის თანხლება უარყოფითად მოქმედებს ციტოკინებზე და ფიბროზის მარკერებზე.

---

## THE ASSOCIATION OF SOME GENETIC FACTORS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN GEORGIAN AND AZERI ETHNO GROUPS

Khukhunaishvili R., Tskvitinidze S., Nagervadze M., Akhvlediani L., Koridze M.

Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia

Tuberculosis (TB) is still one of the major public health problems despite the availability of TB treating drugs for over half a century especially in developing countries. The latest estimates report is 8.6 million new TB cases in 2012 and 1.3 million TB deaths [12]. Over the last half decade the most significant problem concerns with TB is an increased frightening ratio of drug-resistant TB cases all over the world. Multidrug-resistant TB is a major and growing global threat. TB is as well the most significant

infectious disease in post Soviet Union countries among them in Georgia [4].

Pulmonary tuberculosis is assessed as a complex infectious disease affected by both, environmental and genetic factors. Host response to *M. tuberculosis* plays a major role in determining the clinical manifestations and ultimate outcome of a person encounter the pathogen. Many studies revealed compelling genetic predisposition to tuberculosis [5].

From the previous studies the associations between genetically strictly determined factors such as Erythrocyte group antigens, Human Leukocyte antigens (HLA), serum proteins, vitamin D receptor and etc. to pulmonary tuberculosis is well known [1, 9]. In addition, it has been reported that there was changes in host immune responses to *M. tuberculosis* in individuals with different blood groups [3]. However, numerous studies have been shown contradictory findings in associations of tuberculosis with blood groups in different ethnic groups. In Asian subjects (Kazaks) the B blood group is much more common, while the O and A blood groups are in Europeans [10]. Others have shown that the incidence of pulmonary tuberculosis was high in individuals with O and B groups compared to individuals with A group [6]. Earlier studies from different regions of India have reported conflicting results on this possible association between the ABO blood group systems and pulmonary tuberculosis [7,8].

The purpose of the present study was to find out the correlation between pulmonary tuberculosis and blood group antigens (ABO, Rh, NM) determinant alleles (*r*, *p*, *q*; *Rh D+*, *Rh D-*; *p*, *q*) and revealing high risk groups inclined to disease in two different, Georgian and Azeri (resident in the country of Georgia) ethnic groups, since, there has been existed a considerable variation in the distribution of the blood groups in different ethnic groups.

**Materials and methods.** The samples were collected from Tuberculosis and Lung Diseases National Centre of Georgia. The distribution of ABO, Rh and NM system antigens were investigated in 203 Georgian and 92 Azeri pulmonary TB patients.

Immune-serological methods, direct reaction of universal monoclonal antibodies (anti-A, anti-B anti-D, anti-M, anti-N) (000”Hemostandart” Moscow) were used for the determination of erythrocytes blood group antigens [11].

The results were possessed mathematically due to biostatistical methods. The frequency distribution of ABO system alleles was calculated using of specific formulas, used to study three-allele genetic systems, proposed by Bershtein. The frequency of  $I^0$ ,  $I^A$  and  $I^B$  genes in the given case, is indicated by the letters “*r*”, “*p*” and “*q*”.

$$r = \sqrt{O}$$

$$p = 1 - \sqrt{\frac{A + O}{2}}$$

$$q = 1 - \sqrt{\frac{B + O}{2}}$$

where 0, A and B – 0(I), A(II) and B(III) are the ratio of the group carrier people in relation to the total number of the subjects.

The frequency of the *Rh*-D antigen was computed by using the following formula:

$$D = 1 - \sqrt{dd}$$

where, D, are the number of the gene-carrying persons in correlation with the number of the study subjects, dd is the corresponding phenotype frequency.

In order to establish the concentration of the MN system alleles, the following formulas were used:

$$P = \frac{n_A + \frac{1}{2}n_B}{N}, \quad q = \frac{n_B + \frac{1}{2}n_B}{N}$$

where,  $n_A$  is the number of the M-phenotype carriers,  $n_{AB}$  - of the MN phenotype, and  $n_B$  is the number of the N-phenotype carriers.

The errors in the frequency of genes were computed by the formula:

$$M = \sqrt{P(100 - P) / n}$$

where, P is the frequency of antigens in %, n is the number of the study subject.

**Results and their discussions.** Susceptibility of multifactorial diseases (MFD) is characterized with high variability and is directly related to the strength of population polymorphisms. Since, the ethno groups carry different alleles of candidate genes surrounded by the various others, revealing quality of infectious pathogens is different accordingly. As many other genetic sign, the frequency of erythrocyte antigens’ determinant alleles characterize with different distribution in different ethno groups, among them in Azeri and Georgian ethno groups. Frequency of ABO system *r*, *p* and *q* alleles in both of ethno groups is given at Table. Where it seems, that ABO-*r* allele concentration ratio in Georgians is presented much higher comparing in Azeri ethno group. However, in terms of general expanding *r* allele in both ethno groups is highest and takes the first place then rests of others. Distribution of *p* allele takes next place after *r* allele and the frequency of *p* allele submitted 3.1-fold higher in Azeri population then in Georgian, as for the frequency of *q* allele fixed 1.92-fold higher in Georgian compared with Azeri ethno group.

Concerning to the research group - TB patients, *r*, *p* and *q* alleles of ABO system in both Georgian and Azeri patients, the different correlation revealed between alleles and pulmonary TB in both ethnic groups. In Georgian ethno group pulmonary TB correlates with *r* allele and the frequency distribution indicator aforementioned allele was 1.08-fold higher rather than in Georgian healthy donors. While, in Azeri population the result was alternative. ABO-*r* allele with higher frequency was presented in healthy Azeri individuals then in pulmonary TB patients. Hence, ABO-*r*

Table. Distribution characteristics of allele of ABO, Rh, and NM blood groups systems in Georgian and Azeri TB patients and healthy donors

Genetic markers	alleles	Research Groups			
		Georgian pulmonary TB atients	Georgian healthy donors	Azeri pulmonary TB patients	Azeri healthy Donors
ABO	r (O)	0.739	0.68	0.557	0.596
	p (A)	0.85	0.09	0.111	0.279
	q (B)	0.185	0.23	0.293	0.125
Rh	Rh-D+	0.57	0.54	0.663	0.699
	Rh-D-	0.38	0.43	0.37	0.301
MN	p (M)	0.73	0.65	0.701	0.61
	q (N)	0.26	0.29	0.29	0.39

allele in Georgian ethno group belongs to the TB sensitive factor, whereas for Azeri ethno group it is alternative.

An interesting correlation was observed in the study according to the frequency of ABO *p* and *q* alleles in TB patients. *p* allele is almost equally distributed in Georgian healthy donors and TB patients, whereas it seems that in Azeri ethno group it highly correlates with body resistance to pulmonary TB. This is evidenced by that *p* allele frequency was 2.5-times higher (0,279) in healthy Azeries compared to pulmonary TB patients and the frequency of *p* allele equals to 0.1 (Table). Thus, it can be said that carriers of aforementioned allele in Azeri ethno-group is more resistant for active TB developing after inhalation *M. tuberculosis*. Disease had not shown correlation with *q* allele in Georgian ethno-group, while this allele has shown strong correlation to pulmonary TB in Azeri where the frequency was 2,34-times higher in TB patients compared with healthy donors.

The study according to Rh system the alleles - Rh-D+ and Rh-D- has shown an alternative correlation in research ethnic groups. Namely, pulmonary tuberculosis correlates with Rh "D+" allele in Georgian population and Rh "D-" allele in Azeri population (Table).

Concerning to MN system, allele distribution in TB patients has shown comparably similar correlation to disease in both of ethnic groups. Namely in Georgian ethno group MN - *p* (M) allele prevalence ratio was 0.73, which is 1.12-fold higher in TB patients comparing to healthy donors. Similarly, in Azeri population the same MN - *p* (M) allele was 1.14 – times higher in TB patients than in healthy individuals. Presumably, *q* (N) allele belongs to one of host resistance determinant factors against tuberculosis in both of examined ethno groups which frequency have been expressed almost 1.34-fold lower in TB patients in Georgian as well in Azeri TB patients and significantly

higher frequency in healthy individuals. Namely, the frequency in Georgian TB patients was 0.29 and with 0.39 in Azeri TB patients.

As the different correlation between pulmonary tuberculosis and erythrocyte group systems - ABO and Rh alleles, as well as the similar correlative connection of MN system alleles in Georgian and Azeri ethnic groups, can be explained as a result of permanently influencer evolutionary factors such as, mutagenic processes, gene streams, isolation, natural selection, etc., which consequently caused balance polymorphism according aforementioned antigenic determinants within the ethno group. During an evolution an equilibrium balance established between erythrocyte system determinant genetic loci and other enclosing immune-genetic loci that finally specified allele specific associative links regarding to pulmonary tuberculosis in both ethnic groups.

In conclusion, the study has shown that, the pulmonary tuberculosis correlates to ABO-*r* and ABO-*p* alleles in Georgian ethno group, while contradictory correlation observed in Azeri ethno group where revealed TB correlation to ABO-*q* allele. Rh-D+ is sensitive factor to TB in Georgians, while alternatively Rh-D- is in Azeri ethno group. TB correlates to MN-*p* allele in both of ethno groups, apparently. The results of the research may use in practical medicine as an additional information for TB prevention.

## REFERENCES

1. Cheepsattayakorn A., Cheepsattayakorn R. Human genetic influence on susceptibility of tuberculosis: from infection to disease. J Med Assoc Thailand 2009; 92(1):136-41.
2. Delgado J.C., Baena A., Thim S., Goldfeld A.E. Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis. J. Infect. Dis. 2002; 186: 1463–1468.



3. Garratty G., Glynn SA., McEntire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 2004; 44: 703-6.
4. Gegia M., kalandadze I., Madzgharashvili M., Furin J. Developing a human rights-based program for tuberculosis control in Georgia prisons. *HHR*. 2011; 13(2).
5. Gra O.A., Kozhebaeva Zh.M., Skotnikova O.I., Litvinov V.I., Nasedkina T.V. Analysis of Genetic Predisposition to Pulmonary Tuberculosis in Native Russians. *Russ J Genet* 2010; 46 (2): 230-238.
6. Platonova IL. Metabolic changes in blood in pulmonary tuberculosis patients from various blood groups. *Ukr BiokhimZh*. 1999;71(5):94-6.
7. Rao B.N., Reddy V.D., Sahu P.S., Veerendra Kumar A., David M.A., Yugandhar P., Muralishwar Rao J. The ABO Blood Group Distribution and Pulmonary Tuberculosis. *JCDR* 2012; 4370:2267.
8. Saha N., Banerjee B. Incidence of ABO and RH blood groups in pulmonary tuberculosis in different ethnic groups. *J Med Genet*. 1968; 5(4):306-307.
9. Seth N., Chahal S.M.S. A Study of Red Cell Genetic Markers in Pulmonary Tuberculosis. *Anthropologist*, 2003; 5 (1): 53-56.
10. Volkova KI., Blinetskaia ZS., Fateev IN. Genetic blood markers of the ABO system in patients with pulmonary tuberculosis in relation to ethnic origin. *Probl Tuberk*. 1991; 10:55-8.
11. Voak D. Monoclonal antibodies in blood group serology. *Transfusion Sci*. 1989; 10(1):5-13.
12. WHO 2013 - Global Tuberculosis report.

## SUMMARY

### THE ASSOCIATION OF SOME GENETIC FACTORS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN GEORGIAN AND AZERI ETHNO GROUPS

**Khukhunaishvili R., Tskvitinidze S., Nagervadze M., Akhvlediani L., Koridze M.**

*Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia*

Pulmonary Tuberculosis (TB) is still one of the major public health problems. Over the last half decade the significant problem is an increased ratio of drug-resistant TB cases. TB is as well the most significant infectious disease in the country of Georgia. Pulmonary tuberculosis is assessed as a complex infectious disease affected by both, environmental and genetic factors. Present study was undertaken to find out the correlation between pulmonary tuberculosis and erythrocyte blood groups antigens determinant alleles (ABO - r, p, q; Rh D+, Rh D- and MN - p, q) in two different, Georgian and Azeri, ethno groups. Immune-serological methods, direct reaction of universal monoclonal antibodies were used. Materials processed by biostatistician methods.

The study had shown different correlation of pulmonary tuberculosis to erythrocyte blood groups determinant alleles in Georgian and Azeri ethno groups. In Georgian ethno group pulmonary TB correlates with ABO-r and p, Rh-D,+<sup>7</sup> and MN-p alleles, whether ABO-q, Rh-D,-<sup>7</sup> and MN-p in Azeri ethno group.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis, ABO, Rh and NM system antigens, erythrocyte blood groups determinant alleles, in Georgian and Azeri ethno groups.

## РЕЗЮМЕ

### АССОЦИАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ГРУЗИНСКОЙ И АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

**Хухунаишвили Р.Г., Цквитинидзе С.Б.,  
Нагерадзе М.А., Ахвледиани Л.Т., Коридзе М.Л.**

*Батумский государственный университет Шота Руставели, Грузия*

Целью данного исследования явилось изучение корреляции аллелей, детерминирующих эритроцитарные групповые антигены крови (ABO - r, p, q; Rh D+, Rh D- and MN - p, q) у больных туберкулезом грузинской и азербайджанской этнических групп, проживающих на территории Грузии. Исследования проводили иммуно-серологическим методом; полученные данные обработаны с применением биостатистического метода.

По результатам исследования в изученных этнических группах выявлена различная корреляция с аллелями эритроцитарных групповых антигенов. В частности, у грузинских пациентов болезнь ассоциируется с аллелями ABO-r and ABO-p, Rh-D+ and MN-p, у азербайджанцев - с аллелями ABO-q, Rh-D- and MN-p.

## რეზიუმე

ზოგიერთი გენეტიკური ფაქტორის ასოციაცია ფილტვის ტუბერკულოზთან ქართულ და აზერბაიჯანულ ეთნიკურ ჯგუფებში

რ. ხუხუნიანიშვილი, ს. ცკვიტინიძე, მ. ნაგერვაძე,  
ლ. ასვლედიანი, მ. კორიძე

ბათუმის შოთა რუსთაველის უნივერსიტეტი,  
საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფილტვის ტუბერკულოზის შესაძლო ასოციაციის გამოვლენა ერთ-ერთი გენეტიკურად დეტერმინირებული



ნიშნის - სისხლის ერთ-როცოტური ჯგუფური ანტიგენების, განმსაზღვრელ ალელებთან (ABO (r, p, q), Rh (D+), Rh (D-) da MN (p, q)) ქართულ და აზერბაიჯანულ ეთნიკურ ჯგუფებში.

კვლევის მასალა დამუშავებული იქნა იმუნო-სეროლოგიური მეთოდებით უნივერსალური მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით; მიღებული შედეგები დამუშავდა ბიოსტატისტიკური ანალიზის მეთოდებით.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა ფილტვის ტუბერკულოზის განსხვავებული კორელაცია ერთროცოტული ჯგუფური სისტემების განმსაზღვრელ ალელებთან ქართულ და აზერბაიჯანულ ეთნიკურ ჯგუფებში. კერძოდ, ქართულ ეთნიკურ ჯგუფში დაფიქსირდა დაავადების ABO (r, p), Rh- (D+) da MN (p) ალელებთან კორელაცია, ხოლო აზერბაიჯანულ ეთნო ჯგუფში ტუბერკულოზი კორელირებს ABO (q), Rh- (D-) da MN (p) ალელებთან.

---

## АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЦ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Барыш А.Е., Долуда Я.А., Исаева Н.П.

*ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины»,  
Харьков, Украина*

Для нормального функционирования спинного мозга и нервных корешков необходим достаточный просвет позвоночного канала и канала спинномозгового корешка. Травмы субаксиального шейного отдела позвоночника (ШОП) вызывают стойкие изменения размеров, что, в свою очередь, способствует появлению и прогрессированию неврологической симптоматики. По данным литературы, на начальных стадиях клинические проявления не всегда коррелируют со степенью травматических деформаций (ТД) ШОП [9,13].

При прогрессировании процесса ТД ШОП меняется форма позвоночного канала и межпозвоночных щелей, что является фактором риска для возникновения грубых неврологических расстройств. Электромиографическое (ЭМГ) исследование мышц верхних конечностей на начальных стадиях ТД ШОП имеет большое значение для оценки тяжести поражения, так как позволяет диагностировать различные степени нарушения биоэлектрической активности мышц иннервируемых ШОП [4,10,11]. На сегодняшний день ЭМГ является ведущим методом оценки структурно-функционального состояния мышц в диагностике нервно-мышечных

заболеваний [2]. Этот метод широко используют в дифференциальной диагностике первичномышечных и невралгических нарушений. ЭМГ исследование среди пациентов с ТД ШОП на ранних этапах заболевания способствует определению уровня поражения периферического нейромоторного аппарата [5].

Взаимосвязь изменений биоэлектрической активности мышц верхних конечностей (БАМВК) при травматических кифотических деформациях ШОП в зависимости от характера повреждения, сроков и качества деформации в специальной медицинской литературе недостаточно изучены.

Цель исследования – анализ особенностей изменения биоэлектрической активности мышц верхних конечностей у пациентов с различными вариантами травматической деформации шейного отдела позвоночника в зависимости от характера первичного повреждения, сроков и величины деформации.

**Материал и методы.** Исследование биоэлектрической активности мышц верхних конечностей

проводили 37 больным с ТД ШОП. Тип первичного повреждения определяли по классификации Allen и соавт. [8]. В соответствии с этой классификацией дистракционно-флексионные повреждения (DF) отмечались у 22 (59,4%) пациентов, компрессионно-флексионные (CF) - у 10 (27%), вертикально-компрессионные (VC) - у 5 (13,5%) пациентов. Величину сегментарного шейного сагиттального контура (ШСК) и угловой деформации поврежденного позвоночного двигательного сегмента (ПДС) в сагиттальной плоскости измеряли в градусах по рентгенограмме в боковой проекции и классифицировали в соответствии с трехступенной классификацией величины угловой деформации [6,14]. Величина угловой деформации в сагиттальной плоскости I степени (до 12°) отмечена у 20 (54%) больных, II степень (12°-20°) - у 7 (18,9%) больных, III степень (больше 20°) - у 10 (27%) больных. Свежие (1-7 дней) ТД были у 3 (8,1 %) больных, несвежие (8-28 дней) ТД - у 11 (29,7%), застарелые (более 28 дней) - у 23 (62,1%) [5,7]. Срок наличия ТД у исследуемых больных варьировал в пределах от 1 дня до 5 лет.

Неврологический дефицит оценивали в соответствии с разработанной в Институте патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко системой, степень выраженности цервикальной миелопатии - по JOA [1].

ЭМГ исследование проводили на электромиографе «DISA ELECTRONIC» (Дания) с использованием биполярных поверхностных электродов синхронно с произвольным сокращением мышцы в реальном масштабе времени. Электроды размещали в зоне средней части исследуемой мышцы, вдоль хода её волокон, расстояние между электродами составляло 2 см. Электроды прикрепляли с помощью лейкопластыря или резинового бинта (рис. 1).

Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере Pentium-5 с применением программного обеспечения, разработанного в среде «Delphi 6.0» по известным методикам [3]. Реализация данной методики обеспечивала относительную погрешность измерения БАМВК в пределах  $\pm 10\text{мкВ}$ .

Оценку БАМВК проводили с помощью автоматизированного анализа, посредством которого в течение 1 секунды вычисляли среднюю амплитуду и частоту биопотенциалов; проводили качественный анализ структуры миограммы по частоте, амплитуде и ритмичности биопотенциалов мышц верхних конечностей. Диагностические критерии БАМВК оценивали по модифицированной стадийной классификации денервационных изменений в мышцах Ю.С. Юсевича (таблица 1).



Рис. 1. Варианты наложения электродов для регистрации биоэлектрической активности мышц верхних конечностей: а) *m.deltoides*, б) *m.biceps*, в) *m.triceps*, г) *m.extensor carpi radialis*, д) *m.hypothenar* (окончательная фиксация электрода на рисунке не показана)

Таблица 1. Модифицированная классификация оценки стадий денервационных изменений мышц Ю.С. Юсевича

Стадии		Диагностические критерии
0	Отсутствие денервационных изменений в мышце	Частая ритмическая активность (>50/с), возникающая при произвольном сокращении мышцы и при напряжении других мышц. Амплитуда БАМВК достигает 1-2 мВ в зависимости от силы мышцы, площади регистрирующих электродов, расстояния между электродами и толщины подкожного жирового слоя.
1	Начальная денервация мышцы	Снижение амплитуды или частоты разрядов на ЭМГ. Амплитуда БАМВК составляет 500 - 1000 мкВ.
2	Умеренная денервация мышцы	Редкая ритмическая активность (21 - 50/с). Амплитуда БАМВК составляет 300 - 500 мкВ.
3	Выраженная денервация мышцы	Редкая ритмическая активность (6 - 20/с). Амплитуда БАМВК составляет 50 - 150 мкВ.

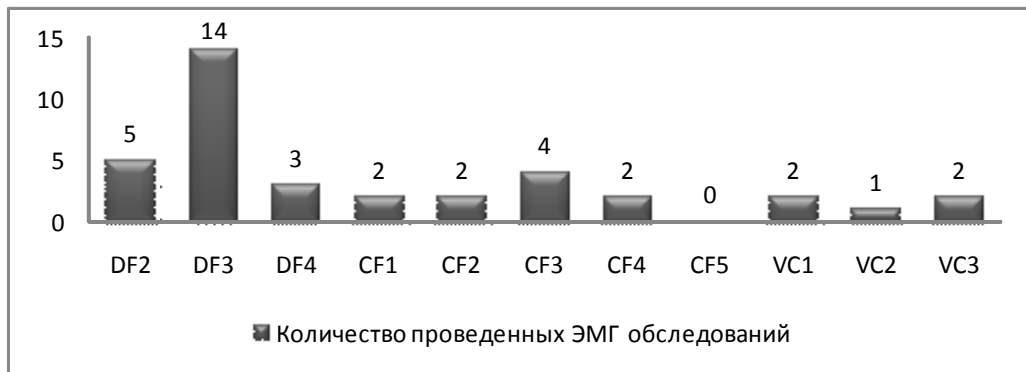


Рис. 2. Показатели проведенных электромиографических исследований при различных подтипах травматических деформаций шейного отдела позвоночника

Изучалась зависимость изменений чувствительных, двигательных и рефлекторных нарушений в мышцах верхних конечностей от стадии денервационного процесса. Определялось соотношение изменений БАМВК от сроков, качества и типа ТД. Полученные данные сопоставлялись с клинической симптоматикой. Выявляли больных с нарушениями БАМВК без клинических симптомов неврологического поражения мышц верхних конечностей (субклинические признаки неврологические нарушения).

Статистический анализ количественных данных проводили методом нечисловой статистики (критерий  $\chi^2$  и его модификация – критерий V Крамера). Все исследования были выполнены с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft, США) [12].

**Результаты и их обсуждение.** Среди исследуемых пациентов с ТД клинические нарушения не отмечались у 12 (32,4%), поражения периферического нейромоторного аппарата - у 16 (43,2%), а спинномозговые - у 9 (24,3%) пациентов. Всем пациентам проводилось ЭМГ исследование мышц верхних конечностей.

При DF типе ТД выполнено 22 (59,4%) обследования, при CF типе ТД – 10 (27,0%), при VC типе ТД – 5 (13,5%) обследований. Данные проведенных ЭМГ исследований в подгруппах приведены на рис. 2.

Из 37 обследованных пациентов ЭМГ изменения выявлены у 29 (78,3%), у 8 (21,7%) пациентов ЭМГ была в норме. Наибольшее количество больных имели третью стадию изменений БАМВК (11/30%) и первую стадию (10/27%) (рис. 3).

У пациентов изменения БАМВК сопровождалось чувствительными и моторными нарушениями, а также изменением в рефлекторной сфере - 25 (67,5%) пациентов. Из них клинические проявления нарушений чувствительности отмечены у 22 (59,46%) пациентов, снижение мышечной силы в верхних конечностях - у 18 (48,6%), а у 20 (50,05%) пациентов - изменения в рефлекторной сфере. Изменения БАМВК отсутствовали у 8 (66,7%) больных с неосложненными ТД. Таким образом, выявлено, что среди неосложненных ТД у 4 (33,3%) пациентов клинических проявлений неврологического дефицита на фоне имеющихся изменений БАМВК не отмечалось.

Субклинические признаки неврологических нарушений в трех случаях отмечались при DF ТД различной величины и длительности, в одном случае - при CF4 ТД III степени.

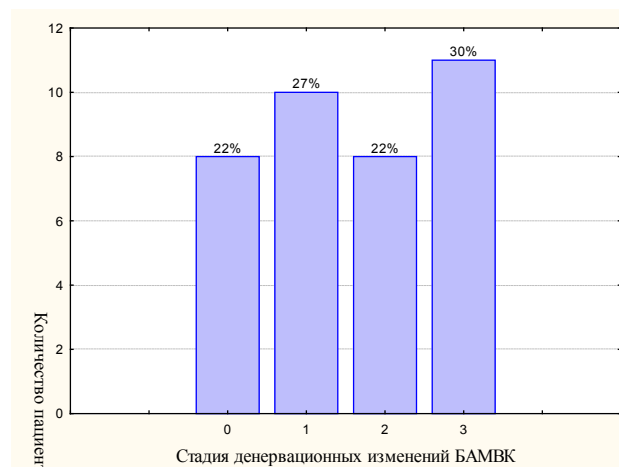


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности денервационного процесса в мышцах верхних конечностей при травматических деформациях

При отсутствии изменений биоэлектрической активности мышц верхних конечностей ни у одного больного чувствительных, двигательных или рефлекторных нарушений клинически не выявлено.

Выявлена достоверная зависимость снижения мышечной силы от длительности стадии денервационного процесса ( $\chi^2=9,66$  при  $p=0,001$ ). Определена достоверная зависимость появления чувствительных нарушений в верхних конечностях от увеличения стадии денервационного процесса ( $\chi^2=7,11$  при  $p=0,007$ ). Анализ взаимосвязи изменений в рефлекторной деятельности мышц верхних конечностей от увеличения стадии

денервационного процесса показал достоверную статистически значимую зависимость этих показателей ( $\chi^2=8,14$  при  $p=0,004$ ). Статистически значимая зависимость от стадии денервационного процесса выявлена для всех составляющих периферических неврологических нарушений. Таким образом, измерение БАМВК и сопоставление полученных данных с сопутствующей неврологической симптоматикой позволяет выявить субклинические формы неврологических нарушений, которые определяются только при инструментальном обследовании.

Нарушения БАМВК при DF типе ТД выявлены у 17 (45,95%) пациентов, при CF типе - у 7 (18,9%), а при VC - у 5 (13,51%) пациентов (таблица 2). Таким образом, для всех ТД, сопровождающихся периферической неврологической симптоматикой, в равной степени возможны нарушения БАМВК ( $p>0,05$ ).

При угловой деформации в поврежденном ПДС в сагиттальной плоскости нарушение функции его нервных структур характеризовалось снижением мышечной силы верхних конечностей, что при ЭМГ исследовании проявлялось в снижении амплитуды биоэлектрической активности мышц. При увеличении неврологического дефицита, связанного с ухудшением иннервации мышцы при ТД, на ЭМГ отмечали снижение как амплитуды, так и частоты биопотенциалов. Анализ зависимости изменений БАМВК от величины угловой деформации в сагиттальной плоскости достоверной статистически значимой корреляции этих показателей не выявил -  $\chi^2=1,13$  при  $p=0,56$  (таблица 3). Таким образом, можно констатировать, что денервационные изменения в мышцах верхних конечностей возможны при любой величине угловой деформации в поврежденном ПДС в сагиттальной плоскости.

Таблица 2. Манифестация неврологического дефицита у больных с изменениями биоэлектрической активности мышц верхних конечностей при разных типах травматических деформаций

Наличие неврологического осложнения	Тип травматической деформации					
	DF (n = 17)		CF (n = 7)		VC (n = 5)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неосложненные	3	17,6	1	14,2	0	0
Радикулопатия	9	52,9	4	57,1	3	60,0
Миелопатия	5	29,4	2	28,5	2	40,0

Таблица 3. Распределение больных с нарушением биоэлектрической активности мышц верхних конечностей в зависимости от величины угловой деформации в сагиттальной плоскости

Нарушение БАМВК (n=37)	Величина травматической деформации					
	I степень		II степень		III степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
нет	5	13,51%	2	5,41%	1	2,70%
есть	15	40,54%	5	13,51%	9	24,32%
Всего	20	54,05%	7	18,92%	10	27,03%



При свежих ТД нарушения БАМВК выявлены у 2 (5,41%) пациентов, при несвежих - у 10 (27,0%) , а при застарелых – у 17 (45,9%) . Анализ зависимости нарушений БАМВК от сроков существования ТД достаточной статистической значимости исследуемых показателей не выявил ( $\chi^2=1,53$  при  $p=0,46$ ). Таким образом, можно констатировать, что появление денервационных изменений в мышцах верхних конечностей возможно на любых сроках существования ТД.

Наибольшее количество нарушений БАМВК третьей стадии выявлено при несвежих и застарелых ТД у 11 (29,7%) больных. Первая стадия денервационного процесса отмечена у 8 (21,6%) пациентов при несвежих и застарелых ТД, вторая - также у 8 (21,6%) при несвежих и застарелых ТД.

#### Выводы:

1. Наиболее значимым ранним критерием неврологических расстройств в верхних конечностях при травматических деформациях шейного отдела позвоночника является изменение биоэлектрической активности мышц.
2. При инструментальном электромиографическом обследовании пациентов с неосложненными травматическими деформациями шейного отдела позвоночника в 33,3% случаев определяются субклинические признаки неврологических нарушений в виде изменения биоэлектрической активности мышц верхних конечностей.
3. Наиболее часто изменения биоэлектрической активности мышц верхних конечностей встречаются при DF и CF типах травматической деформации.
4. Манифестация периферической неврологической симптоматики возможна при всех типах травматических деформаций в равной степени, при этом степень выраженности составляющих периферических неврологических расстройств зависит от стадии денервационного процесса ( $p<0,05$ ).
5. Нарушение биоэлектрической активности мышц верхних конечностей может встречаться при любой величине угловой деформации в сагиттальной плоскости и на разных сроках её существования и не имеет статистически значимых различий.
6. Частота встречаемости нарушений биоэлектрической активности мышц верхних конечностей разной степени тяжести при несвежих и застарелых травматических деформациях не имеет статистических различий ( $p>0,05$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барыш А.Е. Современный подход к клинической оценке результатов хирургического лечения заболеваний и повреждений шейного отдела позвоночника в практике ортопеда-травматолога. Междунар. Мед. журнал 2007; 2: 75-82.
2. Гайко О.Г., Гук Ю.М., Зима А.М. Електроміографічне дослідження в оцінці структурно-функціонального стану скелетних м'язів у хворих з прогресуючою м'язовою дистрофією. Травма 2009;– 10(2): 185-190.

3. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М.: «Медицина»; 2004: 488.
4. Карабань И.Н., Луханина Е.П., Березецкая Н.М., Чивликлий М.А. Электромиографическое исследование мышечной активности у пациентов с болезнью Паркинсона и их родственников. Международный неврологический журнал 2011; 5: 83-89.
5. Мазуренко А.Н., Макаревич С.В., Воронович И.Р., Петренко А.М. и др. Осложненные повреждения шейного отдела позвоночника: диагностика и лечебная тактика. Медицинские новости 2008; 8: 13-18.
6. Норкин И.А., Чехонацкий А.А., Нинель В.Г. Алгоритм лечения больных с последствиями первично-неосложненной травмы шейного отдела позвоночника. Хирургия позвоночника 2007; 1: 8-12.
7. Селиванов В.П. Диагностика и лечение вывихов шейных позвонков. М.: «Медицина»; 1971: 327.
8. Allen B.L., Ferguson R.L., Lehmann R. et al. Mechanistic classification of closed indirect fractures and dislocations of the lower cervical spine. Spine 1982; 7(1): 1–27.
9. Keene J.S., Fischer S.P., Vanderby R., et al. Significance of acute posttraumatic bony encroachment of the neural canal. Spine 1989; 14(8): 799–802.
10. Nakashima H., Yukawa Y., Ito K. et al. Mechanical patterns of cervical injury influence postoperative neurological outcome: a verification of the Allen system. Spine 2011; 36(6): 441– 446.
11. Patel A.A., Hurlbert R.J., Bono C.M., Bessey J.T. et al. Classification and surgical decision making in acute subaxial cervical spine trauma. Spine 2010; 35(21): 228–234.
12. StatSoft.Inc [Электронный ресурс]: Электронный учебник по статистике: М.: 2001; Режим доступа: <http://www.StatSoft.ru/home/textbook/default.htm>.
13. Uchida K., Nakajima H., Sato R. et al. Cervical spondylotic myelopathy associated with kyphosis or sagittal sigmoid alignment: outcome after anterior or posterior decompression. J. Neurosurg Spine. 2009; 11(5): 521-8.
14. White A.A., Panjabi M.M. Clinical biomechanics of the spine. 2nd ed. Philadelphia - Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins: 1990; 752.

#### SUMMARY

#### THE ANALYSIS OF CHANGES BIOELECTRICAL ACTIVITY OF THE MUSCLES OF THE UPPER EXTREMITIES IN PATIENTS WITH TRAUMATIC DEFORMATION OF THE CERVICAL SPINE

Barysh A., Doluda Y., Isaeva N.

*Sytenko Institute for Spine and Joints Pathology of the National Ukrainian Academy of Medical Sciences, Kharkiv, Ukraine*

The analysis of changes in bioelectrical activity of the muscles of the upper extremities was held with the help of electromyography in 37 patients with traumatic deforma-



tion of the cervical spine in order to identify its dependence on the nature of the initial damage, the amount of deformation and the terms of its existence. It was revealed that in the instrumental evaluation of patients with uncomplicated traumatic deformation of the cervical spine in 33.3 % of cases determined subclinical signs of neurological disorders in the form of changes in the bioelectric activity of the muscles of the upper extremities, most often in the DF and CF types. Frequency of manifestation of peripheral neurologic symptoms is possible with all types of traumatic deformation equally. Violation of bioelectric activity of the muscles of the upper extremities may occur at any value of the angular deformation in the sagittal plane and at different terms of its existence.

**Keywords:** cervical spine, traumatic deformation, bioelectrical activity of muscles of upper extremities, electromyography.

## РЕЗЮМЕ

### АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЦ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

**Барыш А.Е., Долуда Я.А., Исаева Н.П.**

*ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков, Украина*

Проведен анализ изменений биоэлектрической активности мышц верхних конечностей с помощью электромиографии у 37 больных с травматической деформацией шейного отдела позвоночника с целью выявления её зависимости от сроков, характера первичного повреждения и величины деформации. Выявлено, что при инструментальном обследовании пациентов с неосложненными травматическими деформациями шейного отдела позвоночника в 33,3% случаев определяются субклинические признаки неврологических нарушений в виде изменения биоэлектрической актив-

ности мышц верхних конечностей, чаще всего при DF и CF типах. Частота манифестации периферической неврологической симптоматики возможна при всех типах травматических деформаций в равной степени. Нарушение биоэлектрической активности мышц верхних конечностей может регистрироваться при любой степени величины угловой деформации в сагиттальной плоскости и на разных сроках её существования.

## რეზიუმე

ზედა კიდურების კუნთების ბიოელექტრული აქტივობის ცვლილებების ანალიზი პაციენტებში ხერხემლის კისრის არეში ტრავმული დეფორმაციით

ა. ბარიში, ი. დოლუდა, ნ. ისაევა

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის ნაციონალური სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემიის მ. სიტენკოს სახ. ხერხემლის და სახსრების პათოლოგიის ინსტიტუტი”, ხარკოვი, უკრაინა

37 ავადმყოფს ტრავმული დეფორმაციით ხერხემლის კისრის არეში ჩაუტარდა ზედა კიდურების კუნთების ბიოელექტრული აქტივობის ცვლილებების ელექტრომიოგრაფიული გამოკვლევა ამ ცვლილებების დეფორმაციის პირველად დაზიანებასთან, სიდიდესთან და ხასიათთან ურთიერთდამოკიდებულების გამოვლენის მიზნით. ხერხემლის კისრის არეში გართულებების გარეშე ტრავმული დეფორმაციით პაციენტების ინსტრუმენტულმა გამოკვლევამ 33,3%-ში გამოავლინა ნევროლოგიური დარღვევების სუბკლინიკური ნიშნები ზედა კიდურების კუნთების ბიოელექტრული აქტივობის ცვლილების სახით. პერიფერიული ნევროლოგიური სიმპტომატიკა ერთგვაროვნადაა შესაძლებელი ტრავმული დეფორმაციის ყველა ფორმის შემთხვევაში. ზედა კიდურების კუნთების ბიოელექტრული აქტივობის დარღვევა შეიძლება დარეგისტრირდეს საგიტალურ სიბრტყეში კუთხური დეფორმაციის ნებისმიერი სიდიდის შემთხვევაში და მისი არსებობის ნებისმიერ ვადაზე.

## ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ

Вертегел А.А., Овчаренко Л.С.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Запорожье, Украина

Тесная связь процессов остео- и иммуногенеза [24] обеспечивает их совместное участие в механизмах развития и подавления различных патологических состояний с частым повторным (рекуррентным) острым воспалением органов дыхания у детей [25] и смертности от них [5].

Значительную роль в развитии таких патологий играет недостаточность витамина D, что вызывает ослабление врожденного иммунитета, развитие дефектов антиген-специфического иммунного ответа [29] и усиление восприимчивости к инфекциям, проявляясь в виде повышения риска развития и увеличения тяжести острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей [16,17], ЛОР-органов [25], в том числе вирусной этиологии [17], формировании хронических форм респираторной патологии [2].

Иммунологической основой вышеперечисленного является дефицит витамина D, вследствие чего происходит угнетение макрофагального ответа, активности полиморфнонуклеарных лейкоцитов и Т-клеток при встрече с антигеном [27], приводящее к иммунным дисфункциям [3]. В результате ряда исследований установлено, что витамин D является регулятором иммунного ответа, с низким сывороточным уровнем которого напрямую связана частая заболеваемость инфекциями верхних и нижних дыхательных путей [10,19,28].

Основным физиологическим источником поступления витамина D в организм человека является его выработка в коже под воздействием солнечных лучей ультрафиолетового спектра [20]. Для достижения адекватного сывороточного уровня витамина D достаточно 30-минутной инсоляции кожи лица и предплечья летом в полдень два или три раза в неделю [13]. Проживание в местности, расположенной севернее 33° северной широты или южнее 33° южной широты значительно снижает синтез витамина D<sub>3</sub> в коже и приводит к его дефициту в течение большей части осенне-зимнего времени года [14]. Расположение Украины севернее 33° параллели, а южноукраинского города Запорожье на 47°50'16" северной широты создает неблагоприятные условия для накопления достаточного количества витамина D<sub>3</sub> в организме, что является причиной частых повторных воспалительных заболеваний у детей со стороны органов дыхания, например, рекуррентных бронхитов (РБ), за счет иммунных дисфункций, сохраняющихся у данных пациентов даже во время клинического благополучия [7], не исключая также и влияние остеотоксических эффектов ятрогенного характера [26]. Учитывая вышеизложенное, а также иммуно-

модулирующие свойства витамина D, регулирующие активность защитных про- и противовоспалительных механизмов [20], контроль над достаточной обеспеченностью им детей с частыми повторными заболеваниями инфекционного генеза является необходимым элементом профилактических и реабилитационных мероприятий.

Целью исследования явилось, путем определения сывороточного уровня 25(ОН)D и паратгормона, изучение обеспеченности витамином D детей с рекуррентным бронхитом, проживающих в г. Запорожье.

**Материал и методы.** Обследовано 120 детей в возрасте от 4 до 10 лет, которые были распределены в 2 группы наблюдения (по 60 детей в каждой): I - дети, эпизодически болеющие острыми респираторными заболеваниями и II - дети с рекуррентным бронхитом (РБ).

Критериями отбора в I группу наблюдения были заболеваемость острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) менее 6 раз в год, отсутствие хронической соматической и аллергической патологии. Критериями отбора во II группу наблюдения были рекуррентное течение острых бронхитов (3 и более раз за 1 год), отсутствие аллергической патологии. Критерии исключения – наличие врожденных пороков развития органов дыхания, муковисцидоз, дефицит α-1-антитрипсина, первичные иммунодефициты.

Принимая во внимание, что развитие костной ткани у здоровых детей отличается в зависимости от генетического пола и характеризуется различными параметрами «физиологического костного взросления», оценка данных обследований производилась отдельно у мальчиков и девочек.

Определение содержания витамина D<sub>3</sub> (25(ОН)D) и паратгормона в сыворотке крови производилось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ECLIA» на автоматическом анализаторе системы Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Исследование проводилось в осенне-зимние месяцы (ноябрь-февраль) для исключения влияния природной инсоляции на сывороточный уровень 25(ОН)D.

Для получения наиболее объективной картины оценка витаминного D-статуса осуществлялась по трем используемым в настоящее время в мировой практике шкалам:

«Шкала 1» - согласно рекомендации Американской

Академии Педиатрии [4] минимальный целевой уровень 25(OH)D – 20 нг/мл;  
«Шкала 2» - согласно рекомендации Международного Эндокринологического общества [15] минимальный целевой уровень – 30 нг/мл;  
«Шкала 3» - согласно рекомендации А.С. Gomez et al. минимальный целевой уровень – 40 нг/мл [11].

Полученные данные обрабатывались посредством непараметрических критериев – U Манна-Уитни (при оценке различия величин), φ Фишера (для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта).

Было получено информированное согласие в письменном виде от родителей детей, принимавших участие в исследовании, на проведение всех исследований. Исследования проводились в соответствии с этическими принципами, предусмотренными Хельсинкской декларацией (2008), и Качественной клинической практикой (GCP).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования сывороточного уровня 25(OH)D у детей в зависимости от пола представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1. Содержание 25(OH)D и паратгормона в сыворотке крови детей обоих полов

Диапазон содержания в сыворотке крови	I группа (n=60)		II группа (n=60)	
	Количество детей	Среднее значение	Количество детей	Среднее значение
Шкала 1 (не менее 20 нг/ мл)	55 (91,7%)	28,8±3,9	51 (85,0%)	26,8±2,2*
Шкала 2 (не менее 30 нг/ мл)	35 (58,3%)	34,7±2,0	0	-
Шкала 3 (не менее 40 нг/ мл)	13 (21,7%)	43,1±2,9	0	-
Ниже шкалы 1	5 (8,3%)	17,8±2,1	9 (15,0%)	15,9±2,2
Ниже шкалы 2	25 (41,7%)	27,1±2,3	60 (100,0%)*	23,8±2,7*
Ниже шкалы 3	47 (78,3%)	35,5±4,4	60 (100,0%)*	23,8±2,7*
Паратгормон в пределах 15-70 нг/мл	59 (98,3%)	30,8±9,1	51 (85,0%)	42,6±5,0
Паратгормон более 70 нг/мл	1 (1,7%)	88,2±0	9 (15,0%)*	100,3±6,9

примечание: \* - различия статистически значимы относительно I группы (p<0,05)

Таблица 2. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у мальчиков

Диапазон содержания в сыворотке крови	I группа (n=29)		II группа (n=26)	
	Количество детей	Среднее значение	Количество детей	Среднее значение
Шкала 1 (не менее 20 нг/ мл)	27 (93,1%)	29,2±3,8	21 (80,8%)	27,4±2,5
Шкала 2 (не менее 30 нг/ мл)	17 (58,6%)	33,2±3,1	0	-
Шкала 3 (не менее 40 нг/ мл)	7 (24,1%)	45,0±2,2	0	-
Ниже шкалы 1	2 (6,9%)	17,0±1,2	5 (19,2%)	16,9±1,4
Ниже шкалы 2	12 (41,4%)	25,4±2,4	26 (100,0%)*	24,3±2,6
Ниже шкалы 3	22 (75,9%)	36,1±3,5	26 (100,0%)*	24,3±2,6*
Паратгормон в пределах 15-70 нг/мл	28 (96,7%)	32,1±7,5	20 (76,9%)	45,1±5,1
Паратгормон более 70 нг/мл	1 (3,4%)	88,2±0	6 (23,1%)*	111,5±7,4

примечание: \* - различия статистически значимы относительно I группы (p<0,05)

Таблица 3. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у девочек

Диапазон содержания в сыворотке крови	I группа (n=31)		II группа (n=34)	
	Количество детей	Среднее значение	Количество детей	Среднее значение
Шкала 1 (не менее 20 нг/ мл)	28 (80,3%)	27,4±4,3	30 (88,2%)	25,9±2,3
Шкала 2 (не менее 30 нг/ мл)	18 (58,1%)	35,8±3,8	0	-
Шкала 3 (не менее 40 нг/ мл)	6 (19,4%)	42,1±1,8	0	-
Ниже шкалы 1	3 (9,7%)	18,3±1,6	4 (11,8%)	15,4±2,2
Ниже шкалы 2	13 (41,9%)	28,9±2,0	34 (100,0%)*	22,9±2,0*
Ниже шкалы 3	25 (80,6%)	34,0±4,8	34 (100,0%)*	22,9±2,0*
Паратгормон в пределах 15-70 нг/мл	31 (100%)	28,9±8,3	31 (91,2%)	40,4±4,4
Паратгормон более 70 нг/мл	0	0	3 (8,8%)	94,7±6,4

примечание: \* - различия статистически значимы относительно I группы (p<0,05)

Из данных таблиц следует, что у большинства детей групп наблюдения отмечается нормальный уровень содержания 25(OH)D в сыворотке крови с учетом «Шкалы 1». Количество случаев снижения его концентрации в сыворотке крови статистически незначительно и не отличается от показателей эпизодически болеющих детей, не имеет существенных половых отличий в группах.

Негативным является больший процент гиперпаратиреоза среди пациентов с РБ, преимущественно у мальчиков. Среди девочек с РБ количество эпизодов повышенного уровня паратгормона статистически значимо не отличается от таковых I группы.

Изучение результатов исследования с учетом «Шкалы 2» выявило, что у детей II группы отмечается статистически значимое снижение обеспеченности витамином D<sub>3</sub>. Эта особенность отмечается у всех пациентов с РБ, характеризуется как «недостаточность» - 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл - у 85%, а как дефицит - 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл - у 15%.

С учетом полового аспекта выявленные тенденции полностью сохранились как у мальчиков, так и у девочек с РБ. У последних средний сывороточный уровень 25(OH)D статистически значимо ниже, чем у девочек I группы, чего не наблюдается среди мальчиков. Таким образом, использование минимальных целевых значений уровня 25(OH)D в соответствии со «Шкалой 2» существенно изменяет его оценку и демонстрирует, что наличие РБ у детей является фактором, ассоциированным с недостаточной обеспеченностью витамином D<sub>3</sub>.

В результате анализа витаминного D-статуса с учетом «Шкалы 3» у 100% детей с РБ отмечается его недостаточность. Более того, она выявлена у более чем ¾ эпизодически болеющих, т.е. условно здоровых детей Запорожского региона. Похожие результаты получены при исследовании здоровых детей в возрасте 10-18 лет [1] при использовании минимального целевого сывороточного уровня 25(OH)D 30 нг/мл. Данные об обеспеченности витамином D детей II группы наблюдения позволяют характеризовать наличие РБ у детей как прямое указание на недостаточность витамина D<sub>3</sub>. У девочек с РБ ситуация хуже, так как средний уровень 25(OH)D в целом ниже, чем у мальчиков.

Таким образом, при использовании нескольких вариантов референтных значений содержания 25(OH)D в сыворотке крови у детей с РБ, проживающих в г. Запорожье, установлено снижение данного показателя по «Шкале 2» и «Шкале 3», характеризующее наличие у данного контингента недостаточной обеспеченности витамином D<sub>3</sub>. Неопределенность в нормативных по-

казателях обеспеченности детей витамином D<sub>3</sub> создает существенные сложности в клинической практике для интерпретации полученных результатов, что необходимо учитывать при анализе данных, полученных в проводимых исследованиях.

Отсутствие статистически значимого повышения сывороточного содержания паратгормона у пациентов с РБ, имеющих недостаточность витамина D<sub>3</sub>, не может быть четким показателем оптимума протекающих метаболических процессов, так как у детей с дефицитом витамина D концентрация паратиреоидного гормона может оставаться в пределах возрастной нормы [21]. Важно отметить, что отсутствие клинических признаков дефицита витамина D у детей с РБ в возрасте 4-10 лет, наблюдаемое в нашем исследовании, в настоящее время также не может считаться показателем соматического благополучия [8].

Наличие недостаточности или дефицита витамина D<sub>3</sub> у пациентов с РБ является негативным фактором не только с позиций его эффектов как антирезорбтивного остеотропного вещества, но и с учетом значения данного нутриента для нормального функционирования иммунной системы [22], что особенно важно для детей с частыми повторными инфекционными заболеваниями органов дыхания. Известно, что у детей с рекуррентным средним отитом и дефицитом витамина D в виде снижения сывороточного уровня 25(OH)D менее 30 нг/мл, увеличение последнего посредством терапевтических мероприятий, в большинстве случаев приводит к снижению заболеваемости [18]. Нормальное содержание витамина D в сыворотке крови обеспечивает индукцию иммунологической толерантности дендритных клеток [23], развитие CD4+ CD25+ регуляторных Т-клеток [9], Т-клеточную активацию и необходимый уровень противовоспалительных цитокинов [27]. Активная форма витамина D усиливает противомикробную активность макрофагов, обеспечивая нормальную работу врожденного иммунитета [12], значимого элемента иммунной защиты против патогенных микроорганизмов, особенно у детей раннего возраста.

Таким образом, учитывая регуляторное влияние витамина D<sub>3</sub> на функционирование защитных иммунных процессов, контроль нормального содержания 25(OH)D в сыворотке крови пациентов с РБ является значимым компонентом комплексной оценки сопротивляемости организма часто болеющих детей этиологически значимым инфекционным агентам.

Выявленные сниженные уровни 25(OH)D в сыворотке крови у детей с РБ, проживающих в г. Запорожье, указывают на наличие у них D-витаминной недостаточности. Географическая зависимость данного показателя диктует необходимость проведения подобных иссле-



дований в различных регионах. Отсутствие единого мнения о нормативных показателях обеспеченности детей витамином D<sub>3</sub> создает существенные сложности в клинической практике для интерпретации полученных результатов и должно учитываться при анализе данных проводимых исследований характеризующее наличие у данного контингента недостаточной обеспеченности витамином D<sub>3</sub> и ставит перед необходимостью принятия мер в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Поворознюк В.В., Балацька Н.І. Дефіцит вітаміну D серед дітей шкільного віку. Перинатология и педиатрия 2012;3(51):117-120.
2. Abrams S. A. Vitamin D requirements in adolescents: what is the target? *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93(3):483-484.
3. Adams J. S., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008;4(2):80-90.
4. American Academy of Pediatrics Updates Guidelines for Vitamin D Intake. *Pediatrics* 2008;122:1142-1152.
5. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:1730-1737.
6. Belderbos M. E., Houben M. L., Wilbrink B. et al. Cord Blood Vitamin D Deficiency Is Associated With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127(6):e1513 -e1520.
7. Cagnetta V., Patella V. The role of the immune system in the physiopathology of osteoporosis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2012;9(2):85-88.
8. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S. et al. Evidence Report/Technology Assessment No. 158: Effectiveness and Safety of Vitamin D in Relation to Bone Health. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. AHRQ publication No. 07-E013.
9. Dimeloe S., Nanzer A., Ryanna K., Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response: the role of glucocorticoids and vitamin D. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010;120(2-3):86-95.
10. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:384-390.
11. Gomez A. C., Naves D. M., Rodriguez C. M. et al. Review of the concept of vitamin D «Sufficiency and insufficiency». *Nefrologia.* 2003;23(2):73-77.
12. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010;321:103-111.
13. Holick M. F. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutrition Rev.* 2008;66:S182-S194.
14. Holick M. F., Chen T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87:1080S-1086S.
15. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(7):1911-1931.
16. Inamo Y., Hasegawa M., Saito K. et al. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatrics International.* 2011;53(2):199-201.
17. Laaksi I., Ruohola J.P., Tuohimaa P. et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86(3):714-717.
18. Marchisio P., Consonni D., Baggi E. et al. Vitamin D Supplementation Reduces the Risk of Acute Otitis Media in Otitis-Prone Children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2013;32(10):1055-1060.
19. McNally J.D., Leis K., Matheson L.A. et al. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(10):981-988.
20. Moan J., Porojnicu A.C., Dahlback A., Setlow R.B. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105:668-673.
21. Pearce S. H. S. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b56-64.
22. Rosen C. J., Adams J. S., Bikle D. D. et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012;33(3):456-492.
23. Széles L., Keresztes G., Torocsik D. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J. Immunol.* 2009;182(4):2074-2083.
24. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev. Rheumatol.* 2009;5(12):667-676.
25. Thornton K. A., Marín C., Mora-Plazas M., Villamor E. Vitamin D Deficiency Associated With Increased Incidence of Gastrointestinal and Ear Infections in School-age Children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2013;32(6):585-593.
26. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Fracture Risk in Patients With Chronic Lung Diseases Treated With Bronchodilator Drugs and Inhaled and Oral Corticosteroids. *Chest.* 2007;132:1599-1607.
27. von Essen M.R., Kongsbak M., Schjerling P. et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat. Immunol.* 2010;11:344-349.
28. Wei M.Y., Giovannucci E.L. Vitamin D and multiple health outcomes in the Harvard cohorts. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010;54:1114-1126.
29. Wintergerst E. S., Maggini S., Hornig D. H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann. Nutr. Metab.* 2007;51(4):301-323.



## SUMMARY

### THE VITAMIN D SUFFICIENCY IN CHILDREN WITH RECURRENT BRONCHITIS

Vertegel A., Ovcharenko L.

Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine, Zaporozhye, Ukraine

Currently in the world there is no consensus on the provision of sufficient vitamin D and its optimum serum levels of both healthy children and patients with various pathological conditions. The objective: investigation of vitamin D sufficiency in children with recurrent bronchitis (RB), living in Zaporozhye, by examining of 25(OH)D and parathormone serum level.

The study involved 120 children aged 4 to 10 years, divided into 2 groups (60 children each): 1) children, occasionally ill with acute respiratory infections, 2) children with RB. Investigation of serum 25(OH)D was conducted between November and February.

Decrease of vitamin D<sub>3</sub> below 30 ng/ml in serum was observed in 85% (p<0,05) patients with RB (insufficiency), below 20 ng/ml – in 15% (deficit). The children aged 4-10 years with RB, who living in Zaporozhye, have decrease of serum 25(OH)D that characterizes their vitamin D<sub>3</sub> supply as insufficient.

**Keywords:** children, vitamin D, bronchitis, parathormone.

## РЕЗЮМЕ

### ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ

Вертегел А.А., Овчаренко Л.С.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Запорожье, Украина

В настоящее время в мире отсутствует единое мнение о достаточной обеспеченности витамином D и его оптимальном сывороточном уровне как у здоровых детей, так у пациентов с различными патологическими состояниями.

Цель исследования - определение обеспеченности витамином D детей с рекуррентными бронхитами (РБ), проживающих в г. Запорожье, путем исследования сывороточного уровня 25(OH)D и паратгормона.

Обследовано 120 детей в возрасте от 4 до 10 лет, разделенных в 2 группы наблюдения (по 60 детей в

каждой): I - дети, эпизодически болеющие острыми респираторными заболеваниями; II - дети с РБ. Исследование сывороточного уровня 25(OH)D проводилось в период ноябрь-февраль.

Снижение обеспеченности витамином D<sub>3</sub> ниже 30 нг/мл в сыворотке крови отмечалось у 85% (p<0,05) пациентов с РБ (недостаточность), ниже 20 нг/мл – у 15% (дефицит). У детей в возрасте 4-10 лет, проживающих в г. Запорожье и болеющих РБ установлено снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, что характеризует их недостаточную обеспеченность витамином D<sub>3</sub> и ставит перед необходимостью принятия мер в этом направлении.

რეზიუმე

რეკურენტული ბრონქიტით დაავადებული ბავშვების D-ვიტამინით უზრუნველყოფის შესწავლა

ა. ვერტეგელი, ლ. ოვჩარენკო

უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ზაპოროჟიეს დიპლომშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

სადღეისოდ არ არსებობს კონსენსუსი ორგანიზმის D-ვიტამინით უზრუნველყოფის და შრატში მისი ოპტიმალური დონის შესახებ, როგორც ჯანმრთელებში, ასევე ბავშვებში სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა D-ვიტამინით ორგანიზმის უზრუნველყოფის შესწავლა ზაპოროჟიეში მცხოვრები რეკურენტული ბრონქიტით (რბ) დაავადებულ ბავშვებში სისხლის შრატში 25(OH)D და პარათჰორმონის დონის განსაზღვრის მეშვეობით.

გამოკვლეულია 4-10 წლის 120 ბავშვი. დაავადების გათვალისწინებით ბავშვები დაიყო 2 ჯგუფად (60 ბავშვი თითოეულ ჯგუფში). I ჯგუფი შეადგინა მწვავე რესპირაციული დაავადებით ეპიზოდურად მოავადე ბავშვებმა, II ჯგუფი – რბ-ით ავადმყოფმა ბავშვებმა. 25(OH)D-ის დონის გამოკვლევა ხდებოდა ნოემბერ-თებერვლის მონაკვეთში.

D<sub>3</sub>-ის 30 ნგ/მლ დონეზე ნაკლები მაჩვენებელი აღმოაჩნდა რბ-ით დაავადებული ბავშვების 85%-ს (p<0,05), ხოლო 20 ნგ/მლ-ზე დაბალი დონე - 15% შემთხვევაში, რაც პირველ შემთხვევაში კვალიფიცირებულია როგორც D<sub>3</sub>-ის უკმარისობა, ხოლო მეორე შემთხვევაში - D<sub>3</sub>-ის დეფიციტი. კვლევის მონაცემებიდან გამომდინარე, ავტორები აკეთებენ დასკვნას, რომ ზაპოროჟიეში მცხოვრები ბავშვები, რომლებიც დაავადებულია რბ-ით, განიცდიან D<sub>3</sub> ვიტამინის ნაკლებობას, რისთვისაც დღის წესრიგში დგება ამ მიმართულებით შესაბამისი ზომების მიღების აუცილებლობა.

## ETIOLOGY AS A PREDICTOR OF MORBIDITY AFTER CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN CHILDREN

Shatirishvili T., Tatishvili N., Lomidze G., Kipiani T.

*D. Tvildiani Medical University; M. Iashvili Children Central Hospital, Tbilisi, Georgia*

Convulsive status epilepticus (CSE) has been defined as a convulsion lasting at least 30 min or recurrent convulsions occurring over a 30-min period without recovery of consciousness [4]. CSE is the most common childhood neurological emergency in developed countries, which can lead to neuro cognitive sequel and death with different hazards and outcome [2]. In children incidence of CSE is 18/100 000 cases per year. Different range of factors can cause CSE but etiology varies with patient's age [5]. Some children have neurological abnormalities or previous history of epilepsy; however febrile CSE is the single most common cause [3]. In neurologically abnormal children risk of recurrent SE (Status Epilepticus) is increased. SE can be the initial presentation of epilepsy, though many patients with epilepsy can develop SE at some point in their lifetime [6]. A seizure can be the first indication of central nervous system illness, mandating its rapid etiologic diagnosis. According to the data from high quality studies, neurological sequel after CSE occurs in less than 15% of children. The majority of authors agreed that etiology is the main determinant of morbidity, but different studies reported different etiology groups as predictors of the poor outcome [1,7].

Present study was conducted to evaluate predictive value of etiology in post convulsive status epilepticus morbidity.

**Material and methods.** Prospective, hospital-based study was performed in Tbilisi. Patients, aged from one month to 18 years with CSE, admitted to the emergency department of M. Iashvili Children's Central Hospital (referral academic hospital) from March 2007 to March 2012 were included. Patients were chosen according inclusion and exclusion criteria. Data of history, underlying etiology, seizure type, seizure duration, recurrence of CSE, pre-existing neurological abnormalities and pre-hospital and hospital treatment strategies were evaluated.

Inclusion criteria were the following: (1) Patients with CSE from post neonatal period till 18 years; (2) Patients with convulsive seizures (focal or generalized) or intermittent seizures without full recovery of consciousness between seizures, lasting  $\geq 30$  min.

Exclusion criteria were: 1) Seizures with duration  $< 30$  min; 2) Patients with unreliable data about duration of CSE; 3) Patients with Nonconvulsive Status Epilepticus (NCSE); 4) Age less than one month.

The study was approved by the M. Iashvili Children Central Hospital Research Ethics Committee.

48 children aged one month- 18 years were analyzed. Among 52 000 Pediatric cases, admitted to our hospital during the study period, 3600 neurological cases were obtained. In 1300 patients paroxysmal disorders were detected and 48 patients met criteria of CSE. The majority of patients were from different parts of Tbilisi. The mean age of patients with CSE was 5.4 year (range 2 months - 14 years, St. dev- 5.5). 26(54%) were male and 22 (45%) female. 14(29.2%) patients were two years old or younger.

The etiology of CSE was summarized into five categories according to Shinar's classification: idiopathic/cryptogenic SE, remote symptomatic SE, febrile SE, acute symptomatic SE, and progressive encephalopathy [8].

The short-term outcome of CSE was evaluated after 30 days from admission and it was classified into three categories: unchanged neurologic status, neurological consequences (new neurologic deficit compared to the condition before CSE) and lethal outcome. In patients under six month evaluation was performed with help of bayley screening test. The Age and Stage Questionnaire (ASQ) was used for patients from six month to five year and above the age of five year with "The functional independence measure for children (WeeFIM)". Home videos and parent interviews were used to compare patient's previous neurological status with the condition after CSE for determining new neurological sequel.

**Result and their discussion.** New neurological deficit was revealed in eight (17%) patients in whole cohort. The nature of new neurological consequences were as follows: loss of previously reached milestones- four cases, diffuse persistent hypotonia - one case, focal neurological deficit - hemiparesis - one case, cranial nerve palsy- one case and cognitive impairment - one case.

Idiopathic/cryptogenic etiology group was the most frequent form of CSE and manifested in 16 (33%) patients. Prognosis of this group was good with low recurrence rate, no lethal outcome and one case with neurological consequences in patient with resistance focal epilepsy of unknown etiology. Etiology included: Idiopathic childhood partial and generalized epilepsy, CSE in epilepsy patients with unknown etiology and first episode of seizure as a CSE. Febrile CSE was manifested in 10 (21%) patients, also with a favorable outcome (no mortality, no neurological

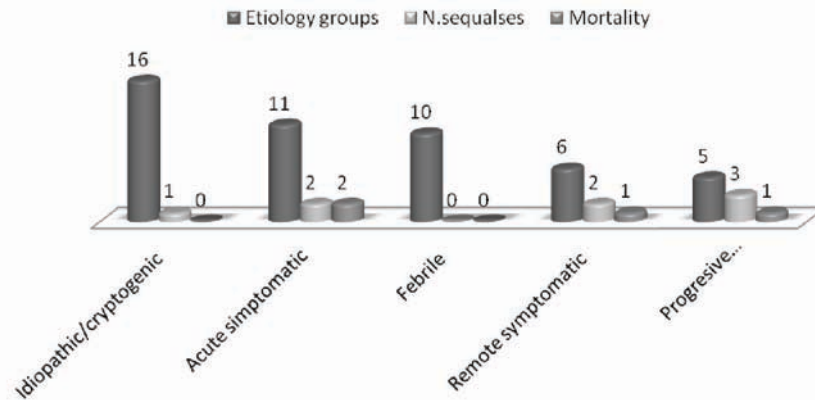


Fig. Distribution of CSE etiology group

sequel). Acute symptomatic etiology group occurred in 11 (23%) cases. Etiology included: viral encephalitis, bacterial and tuberculosis meningitis, hemorrhagic stroke after rupture of arteriovenous malformation, sinus thrombosis, ischemic stroke, posterior reversible encephalopathy, AED withdrawal, aspiration syndrome. This group was associated with two lethal outcomes and new neurologic consequences in two patients. Remote symptomatic CSE manifested in six (13%) patients. In this etiology group occurred one lethal outcome and two neurological sequels. CSE in the context of a progressive encephalopathy occurred in five (10%) cases; three of them showed new neurological deficit and one a lethal outcome. The etiology group of progressive encephalopathies included: Dravet syndrome, migrating partial epilepsy of infancy, congenital disorder of glycosylation CDG type 1 and Urea cycle disorder. In our study acute symptomatic, remote symptomatic and progressive encephalopathy were associated with higher morbidity and mortality (Fig.). Progressive encephalopathy is the most frequent etiology group which led to develop new neurological sequel after CSE and long duration of CSE (Fisher's Exact Test –  $p < 0.027$ ).

While it is widely accepted that CSE is associated with significant morbidity and mortality, there is controversy over the extent to which these adverse outcomes are the result of the CSE itself and how much they are influenced by factors such as the cause of the CSE. Again, cause appears to be the main determinant of morbidity. Almost all children found to have neurological impairment after CSE have had acute or remote symptomatic CSE. However, in the absence of an acute or progressive neurological disorder, new neurological deficits occur in less than 10% of cases of childhood CSE [5]. From the existing evidence it can be concluded that the outcome of CSE in childhood is mainly dependent upon the causal factor [1]. According to our data we conclude that children with idiopathic or febrile CSE have a favorable outcome. While acute symptomatic etiology group mostly was associated and statistically significant association were found with progressive encephalopathy and development morbidity after CSE and its influence on longer duration of CSE.

## REFERENCES

- Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population based study. *Lancet* 2006; 368(9531):222–9.
- Garson E, Fernandez RM, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure* 2003; 12:337–45.
- Kang DC, Lee YM, Lee J, et al. Prognostic Factors of Status Epilepticus in Children. *Yonsei Med J.* 2005 28; 46(1):27–33.
- Kravljanac R, Jovic N, Djuric M, et al. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: A study of 302 cases. *Epilepsia* 2011; 52(2):358–363.
- Novorol CL, Chin RF, Scott RC. Outcome of convulsive status epilepticus: a review. *Arch Dis Child.* 2007; 92(11): 948–951.
- Respass-Chaure M., Chin RF., Neville B.G. et al. Outcome of pediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; 5(9): 769–779.
- Sadarangani M, Seaton C, Scott JA, et al. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children: A cohort study. *Lancet Neurol* 2008; 7:145–150.
- Shinnar S. Epidemiology of childhood status epilepticus. In Wasterlain CG, Treiman DM (Eds) *Status epilepticus: mechanisms and management.* The MIT Press, Cambridge, MA 2006; pp. 39–51.

## SUMMARY

### ETIOLOGY AS A PREDICTOR OF MORBIDITY AFTER CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN CHILDREN

Shatirishvili T., Tatishvili N., Lomidze G., Kipiani T.

D. Tvildiani Medical University; M. Iashvili Children Central Hospital, Tbilisi, Georgia

CSE is the most common childhood neurological emergency in developed countries, which can lead to neuro

cognitive sequel and death with different hazards and outcome. The majority of authors agreed that etiology is the main determinant of morbidity, but different studies reported different etiology groups as predictors of the poor outcome. Present study was conducted to evaluate predictive value of etiology in post CSE morbidity.

Prospective, hospital-based study was performed in Tbilisi. Patients, aged from one month to 18 years with CSE, admitted to the emergency department of M. Iashvili Children's Central Hospital from March 2007 to March 2012 were included. The short-term outcome of CSE was evaluated after 30 days from admission and it was classified into three categories: unchanged neurologic status, neurological consequences (new neurologic deficit compared to the condition before CSE), and lethal outcome.

48 children aged one month- 18 years were analyzed. In our study acute symptomatic, remote symptomatic and progressive encephalopathy were associated with higher morbidity. Progressive encephalopathy is the most frequent etiology group which led to develop new neurological sequel after CSE and long duration of CSE. According to our data we conclude that children with idiopathic or febrile CSE have a favorable outcome. While acute symptomatic etiology group mostly was associated and statistical significant association were found with progressive encephalopathy and development morbidity after CSE.

According to our data we conclude that children with idiopathic or febrile CSE have a favorable outcome. While progressive encephalopathy lead to develop morbidity after CSE.

**Keywords:** convulsive status epilepticus, status epilepticus, morbidity, outcome.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА СУДОРОЖНОГО ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА В ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ

**Шатиришвили Т.Ш., Татишвили Н.А., Ломидзе Г.В., Кипиани Т.Б.**

*Медицинский университет им. Д. Твилдиани, Центральная детская больница им. М. Иашвили, Тбилиси, Грузия*

Предметом дискуссии по сей день является определение влияния этиологического фактора судорожного эпилептического статуса (СЭС) на развитие ограничения возможностей. Согласно данных новейших исследований, роль этиологического фактора в этом процессе сомнений не вызывает, однако не найден от-

вет на вопрос: какая этиологическая группа является основным риск-фактором в задержке развития.

Целью исследования явилась оценка роли этиологии судорожного эпилептического статуса в задержке развития (развитии ограничения возможностей).

Для участия в исследовании с учетом критериев исключения и включения отобрано 48 пациентов с СЭС, обратившихся в Центральную детскую больницу им. М. Иашвили в 2007-2012 гг. Последующие исходы СЭС (нормальное нейромоторное развитие, новый неврологический дефицит, летальный исход) были оценены на 30 день развития СЭС.

Согласно данным исследования, в 8 (16,7%) случаях выявлен новый неврологический дефицит (гемипарез, повреждение краниальных нервов, генерализованная гипотония, потеря навыков развития). В этиологических группах с самыми высокими процентами зафиксирована идиопатическая/криптогенная группа СЭС, среди них только у одного пациента был выявлен новый неврологический дефицит.

Наилучший исход связан со статусом фебрильного судорожного эпилептического статуса. Симптомная этиологическая группа в 25%, а группа прогрессирующих энцефалопатий в 37,5% ассоциируются с наличием нового неврологического дефицита. Выявлена статистически достоверная корреляция симптомных и прогрессирующих энцефалопатий с задержкой развития. Также получена статистически достоверная корреляция между вышеуказанными этиологическими группами и повышением продолжительности судорожного эпилептического статуса.

## რეზიუმე

კრუნხვითი ეპილეფსიური სტატუსის ეტიოლოგიური ფაქტორის პრედიქტორული როლი უნარშეზღუდულობის განვითარებაში

თ. შათირიშვილი, ნ. ტატიშვილი, გ. ლომიძე, თ. ყიფიანი

დ. ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი; მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო, თბილისი, საქართველო

სადღეისოდ ფართო დისკუსიის საგანს წარმოადგენს, თუ რა გავლენას ახდენს კრუნხვითი ეპილეფსიური სტატუსის (კეს) ეტიოლოგია უნარ-შეზღუდულობის განვითარებაზე. უახლესი კვლევის მონაცემზე დაყრდნობით, უდავოა ეტიოლოგიური ფაქტორის როლი, თუმცა ჯერ კიდევ არ არსებობს ერთმნიშვნელოვანი პასუხი კითხვაზე: თუ რომელი ეტიოლოგიური ჯგუფი წარ-



მოადგენს უნარშეზღუდულობის განვითარების მთავარ რისკ-ფაქტორს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კრუნჩხვითი ეპილექსიური სტატუსის ეტიოლოგიის პროგნოზული როლის შესწავლა შემდგომი უნარშეზღუდულობის განვითარებაში. კვლევისთვის, გამორიცხვის და ჩართვის კრიტერიუმების გათვალისწინებით, შეირჩა 48 პაციენტი კეს-ით, რომელთაც მომართეს მ. იაშვილის ბავშვთა ცენტრალურ საავადმყოფოს 2007-2012 წწ. სტატუსის გამოსავალი (ნორმალური ნეირომორტორული განვითარება, ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი, ლეტალური გამოსავალი) შეფასდა კეს-ის განვითარებიდან 30-ე დღეზე.

კვლევის მონაცემზე დაყრდნობით, 8 (17%) შემთხ-

ვევაში გამოვლინდა ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი (ჰემიპარეზი, კრანიული ნერვების დაზიანება, გენერალიზებული ჰიპოტონია, განვითარების უნარ-ჩვევების კარგვა). ეტიოლოგიურ ჯგუფებს შორის ყველაზე მაღალ პროცენტში დაფიქსირდა კეს იდიოპათიური/კრიპტოგენული ჯგუფი, სადაც მხოლოდ ერთ პაციენტში გამოვლინდა ახალი ნევროლოგიური დეფიციტი. საუკეთესო გამოსავალი უკავშირდება ფებრილურ კეს-ს. სიმპტომური ეტიოლოგიური ჯგუფი 25%-ში, ხოლო პროგრესული ენცეფალოპათიების ეტიოლოგიური ჯგუფი 38%-ში ასოცირდებოდა ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის არსებობასთან. სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია მიღებულია პროგრესული ენცეფალოპათიების ეტიოლოგიურ ჯგუფის არსებობას, ახალი ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარებას და ასევე კეს-ის გახანგრძლივებას შორის.

## EFFECT OF TREATMENT OF CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS ON OUTCOME IN CHILDREN

Shatirishvili T., Tatishvili N., Lomidze G., Kipiani T.

*D. Tvildiani Medical University; M. Iashvili Children Central Hospital, Tbilisi, Georgia*

Convulsive Status Epilepticus (CSE) is most common neurological emergency in childhood. Condition has been defined as a convulsion lasting at least 30 min or recurrent convulsions occurring over a 30-min period without recovery of consciousness [6]. It is generally accepted that early intervention for terminating seizures is beneficial for outcome [6]. There is currently little convincing evidence that in humans the length of seizure directly affects outcome, but there is a wealth of animal data indicating, that longer seizures are harmful and result in worse outcome [2,4,6,7]. Furthermore, it has been shown that the longer continues the seizure, more difficult it becomes to be treated [6,9]. Also it is suggested, that risk of respiratory depression in CSE is greater with use of multiple doses of Benzodiazepines (BDZ) [6].

The aim of our study was to evaluate influences of pre-hospital and hospital treatment strategies on the outcome of CSE (seizure duration and PICU (Pediatric Intensive Care Unit) admission for respiratory depression.

**Material and methods.** Our prospective, hospital-based study was performed in Tbilisi and included 48 Patients

with CSE, admitted to the emergency department of M. Iashvili Children's Central Hospital (referral academic hospital) from March 2007 to March 2012. The study was approved by the M.Iashvili Children Central Hospital Research Ethics Committee.

Inclusion criteria were the following: (1) Patients with CSE from post neonatal period till 18 years; (2) Patients with convulsive seizures (focal or generalized) or intermittent seizures without full recovery of consciousness between seizures, lasting  $\geq 30$  min.

Exclusion criteria were: 1) Seizures with duration  $< 30$  min; 2) Patients with unreliable data about duration of CSE; 3) Patients with Nonconvulsive Status Epilepticus (NCSE); 4) Age less than one month.

The cases were reviewed according to history, underlying etiology, seizure type, seizure duration, recurrent CSE, existence abnormal neurological status before CSE and pre-hospital and hospital treatment strategies and outcome. All the information was recorded on a specially prepared form designed for this study.

Treatment protocol was based on “North Central London Epilepsy Network for Children & Young People” Guideline-“The Management of Convulsive Status Epilepticus” Published in April 2005, last Review Date Autumn 2010 [5]. This guideline was adapted for the Georgian reality. Rectal and buccal benzodiazepines (BZD) are not available in Georgia. From second line intravenous antiepileptic drugs (AEDs) only Phenytoin is mostly available. According to adapted guideline treatment was started with BZD (Midazolam or Diazepam) in a dosage of 0.5 mg/kg, applied by intramuscular injection. In the hospital, treatment was continued with intravenous BZD (dosage of 0.5 mg/kg). In the case of protracted seizure treatment proceeded with Phenytoin 10-20mg/kg intravenously. According to the above mentioned guideline an “appropriate treatment” was defined as treatment using one dose of BZD in pre-hospital setting and one dose of BZD in the hospital setting. In the case, where the pre hospital dose of BZD was missing “appropriate” treatment was evaluated as using two dose of BZD in hospital setting. An “inappropriately high treatment” was defined as using more than one dose pre-hospital and more than one dose in hospital. “Timely” treatment was defined as a treatment started within 10 minutes from seizure onset and “late” treatment started after 10 minutes in the pre-hospital setting. There is quite a good network of ambulance service in Tbilisi, in many cases it was possible to receive timely pre-hospital service, also chronic epilepsy patients, mostly have BZD solution

at home, and family members frequently perform first intramuscular injection.

**Results and their discussion.** From 48 admissions 4 patients have not received ambulance service. The mean time from onset of CSE till admission to the emergency department was 25 min, range from 15-45 min. In pre-hospital setting 31(65%) patients received “appropriate” treatment (using only one dose of BZD) and “inappropriate” treatment (using more than one doses of BZD) carried out in 17(35%) cases. In hospital “Appropriate” treatment (using one dose of BZD) continued in 27 (56%) patients and “inappropriate” treatment (using 2 and more dose of BDZ) 21 (44%) in cases. Among these patients 13 (27%) patients consequently needed artificial ventilation. All these patients had received “inappropriate” pre-hospital treatment. In case of “appropriate” pre-hospital treatment seizure duration ranged from 30-70min (median 41min). While with “inappropriate” treatment seizures lasted from 30 - 180 (median time 66min) (Fig. 2, 3). Median time of treatment initiation from clinically manifested seizures was 10.4 minutes (ranged from 5 to 18 minutes), mean duration of CSE was 59 minutes. Statistically significant association was detected between pre-hospital treatment adequacy and mechanical ventilation; patients with “appropriate” pre-hospital treatment less frequently undergo mechanical ventilation. The same was observed regarding hospital treatment adequacy. Patients with “appropriate”

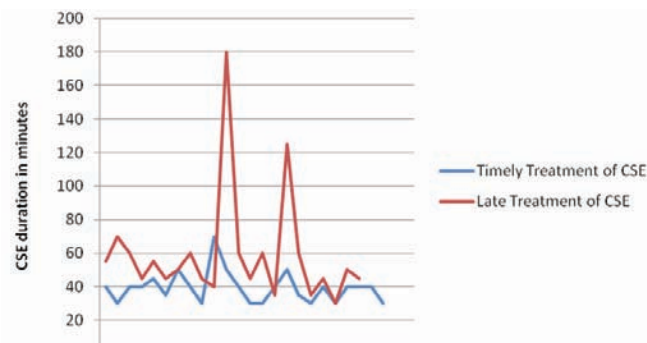


Fig. 1. Correlation between “Timely” treatment and “late” treatment on seizure duration

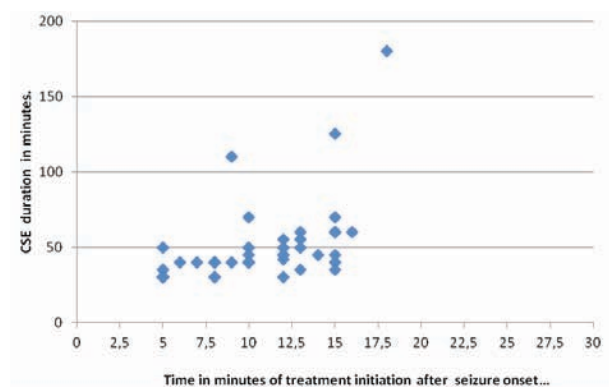


Fig. 2. Correlation between CSE treatment initiation and its duration

hospital treatment less frequently required mechanical ventilation (Fisher's Exact Test –  $p < 0.049$ ). Also statistically significant association was found between "timely" pre hospital treatment strategy and short duration of CSE (Fisher's Exact Test –  $p < 0.039$ ) (Fig 1,2).

The purpose of the current study was to evaluate influence of treatment strategy on seizure duration and outcome, to identify risk factors, to provide a framework for strategies that reduce requirement of admission to PICU, necessity of artificial ventilation with its complications.

A study from Chin, et al (2004) demonstrated, that the risk of respiratory depression is greater with more than two doses of benzodiazepines in pre-hospital setting, treatment delays and choice of second line emergency AED also contribute to respiratory failure [3]. Data of Alldredge, et al (1995) revealed that adequate pre-hospital administration of diazepam may shorten the duration of SE (Status Epilepticus) in children and simplify the subsequent management of these patients in the emergency department [6]. The data from Stewart, et al 2002 also support the suggestion that multiple doses of benzodiazepines increase the risk of respiratory depression [8].

Our study identified statistically significant increase of incidence of artificial ventilation in patients receiving more than one dose of BZD in pre hospital as in hospital setting; additionally we found a statistically strong relationship between timely initiation of treatment and appropriate pre-hospital treatment with a short duration of CSE. From our data the number of doses of benzodiazepine and a

long period before admission are the main determinants of seizure prolongation.

## REFERENCES

1. Alldredge B K, Wall D B, Ferriero D M. Effect of pre-hospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatric Neurology* 1995; 12(3): 213-6.
2. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* 2004; 63(6): 1027-34.
3. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, et al. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 2004, 75:1584-1588.
4. Gulati S, Kalra V, Sridhar MR. Status epilepticus in Indian children in a tertiary care center. *Indian J Pediatr*. 2005; 72(2):105-8.
5. North Central London Epilepsy Network for Children & Young People Guidelines April 2005. [http://www.ich.ucl.ac.uk/nclchildrepilepsy/NCL\\_network\\_guidelines.pdf](http://www.ich.ucl.ac.uk/nclchildrepilepsy/NCL_network_guidelines.pdf)
6. Novorol CL, Chin RF, Scott RC. Outcome of convulsive status epilepticus: a review. *Arch Dis Child*. 2007; 92(11): 948-951.
7. Sillanpaa M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol* 2002; 52(3):303-10.
8. Shorvon SD. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
9. Stewart WA, Harrison R, Dooley JM. Respiratory depression in the acute management of seizures. *Arch Dis Child* 2002; 87:225-6.

## SUMMARY

### EFFECT OF TREATMENT OF CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS ON OUTCOME IN CHILDREN

**Shatirishvili T., Tatishvili N., Lomidze G., Kipiani T.**

*D. Tvildiani Medical University; M. Iashvili Children Central Hospital, Tbilisi, Georgia*

Convulsive Status Epilepticus (CSE) is most common neurological emergency in childhood. Condition has been defined as a convulsion lasting at least 30 min or recurrent convulsions occurring over a 30-min period without recovery of consciousness. It is generally accepted that early intervention for terminating seizures is beneficial for outcome.

The aim of our study was to evaluate influences of pre-hospital and hospital treatment strategies on the outcome of CSE.

Our prospective, hospital-based study was performed in Tbilisi and included 48 Patients with CSE, admitted to the emergency department of M. Iashvili Children's

Central Hospital from March 2007 to March 2012. The cases were reviewed according to pre-hospital and hospital treatment strategies and outcome. "North Central London Epilepsy Network for Children & Young People" Guideline—"The Management of Convulsive Status Epilepticus" was adapted for the Georgian reality.

Our study identified statistically significant increase of incidence of artificial ventilation in patients receiving more than one dose of BZD in pre hospital as in hospital setting; additionally we found a statistically strong relationship between timely initiation of treatment and appropriate pre-hospital treatment with a short duration of CSE. From our data the number of

doses of benzodiazepine and a long period before admission are the main determinants of seizure prolongation.

Lack of Standardized pre hospital treatment of pediatric

CSE had statistically significant negative influence on outcome of CSE.

**Key words:** convulsive status epilepticus, status epilepticus, treatment, outcome.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКОГО СУДОРОЖНОГО ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Шатиришвили Т.Ш., Татишвили НА., Ломидзе Г.В., Кипиани Т.Б.

*Медицинский университет им. Д. Твилдиани, Центральная детская больница им. М. Иашвили, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилось изучение влияния судорожного эпилептического синдрома (СЭС) на продолжительность судороги и необходимость механической вентиляции. Для исследований, по критериям исключения и включения, выбрано 48 пациентов с СЭС, обратившихся в центральную детскую больницу им. М. Иашвили в 2007-2012 гг.

В департаменте неотложной медицины лечение СЭС проводилось по гайдлайну, созданному "North Central London Epilepsy Network for Children & Young People", согласно которому, лечение СЭС разделено на адекватное и неадекватное, своевременное и запоздалое.

Основываясь на результатах исследований, получена достоверная корреляция между адекватным лечением СЭС и механической вентиляцией; пациентам при адекватном прегоспитальном лечении с меньшей частотой требовалась механическая вентиляция, в отличие от случаев неадекватного лечения (Fisher's Exact Test –  $p < 0.039$ ). Подобные результаты были получены и при госпитальном лечении (Fisher's Exact Test –  $p < 0.049$ ). Согласно критерию Пирсона, высока корреляция между прегоспитальным лечением СЭС, многократным применением бензодиазепаина и респираторной депрессией.

## რეზიუმე

ბავშვთა ასაკის კრუნჩხვითი ეპილეფსიური სტატუსის მკურნალობის გავლენა დაავადების გამოსავალზე

თ. შათირიშვილი, ნ. ტატიშვილი, გ. ლომიძე,  
თ. ყიფიანი

დ. ტვილიდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი; მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კრუნჩხვითი ეპი-ლეფსიური სტატუსის (კეს) მკურნალობის გავლენის შესწავლა გულყრის ხანგრძლივობასა და მექანიკური ვენტილაციის საჭიროებაზე. კვლევისათვის, გამორიცხვის და ჩართვის კრიტერიუმების მიხედვით, შეირჩა 48 პაციენტი კეს-ით, რომელთაც მომართეს მ.იაშვილის ბავშვთა ცენტრალურ საავადმყოფოს 2007-2012 წლებში.

გადაუდებელი მედიცინის დეპარტამენტში კეს-ის მკურნალობა გაგრძელდა "North Central London Epilepsy Network for Children & Young People" მიერ შექმნილი გაიდლაინის მიხედვით (ბოლო გადასინჯვა, 2010 წ.). აღნიშნულის გათ-

ვალისწინებით მკურნალობა დიფერენცირდა შემდეგნაირად: ადეკვატური და არაადეკვატური, დროული და დაგვიანებული.

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით მიღებულია სარწმუნო კორელაცია კეს-ის ადეკვატურ მკურნალობასა და მექანიკურ ვენტილაციას შორის; პაციენტებს ადეკვატური პრეჰოსპიტალური მკურნალობით ნაკლები სიხშირით დასჭირდა მექანიკური ვენტილაცია, განსხვავებით არაადეკვატური მკურნალობით პირობებთან (Fisher's Exact Test –  $p < 0.039$ ). მსგავსი მონაცემი იქნა მიღებული პოსპიტალური მკურნალობის შემთხვევაშიც (Fisher's Exact Test –  $p < 0.049$ ). ასევე, პირსონის კრიტერიუმის მიხედვით, სტატისტი-



კურად მაღალია კორელაცია კეს-ის პრეპროსპიტიკალურ მკურნალობას, ბენზოდიაზეპინის მრავალჯერად გამოყენებას და რესპირაციულ

დეპრესიას შორის, ისევე როგორც დროულ პრეპროსპიტიკალურ მკურნალობასა და კეს-ის ნაკლებ ხანგრძლივობას შორის ( $p=0.029$ ).

## ISOLATION OF DENTIN TISSUE BY USING A NEW LINER BIODENTINE AT MANAGEMENT OF SIMULATED EXPERIMENTAL CARIES

Ustiashvili M., Mamaladze M., Sanodze L., Labuchidze G.

Tbilisi State Medical University; "UniDent" - Dental Clinic, Training and Research Center, Georgia

Among tooth hard tissues, a dentin occupies the highest share. In addition, it is the only one with the ability of self-renewal [8,34]. The lifespan/viability of dental pulp precisely is associated with dentin structural properties. In turn, dentin pulp reproduction is a direct function of high differentiated cells, odontoblasts [9,19]. Dentin structural features have impact on the migration of mineral components and on successful application of modern adhesion systems and linings liners, through dental tissue as from oral cavity as well as backward [6,27]. From the above-mentioned, it is not surprising that secure isolation of the dentin is of great importance in restorative cariology and endodontics.

Isolation of dentin of the teeth affected with dental caries was conducted with different methods at different times. Together with development of science of dental materials their types of and compound swere subsequently improved. For example, over the years, using the liners containing  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  were considered as "Gold Standard" in the treatment of vital teeth [14,25]. However, after a number of years the negative aspects of  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  were also revealed: low adhesion to dentin (especially to reparative dentin), easy solubility and mechanical instability. These deficiencies contribute to micro-infiltrations/percolations, increasing porosity along the filling adjusting line (tunnel effect), resulting in distribution of microorganisms to the dentin. In addition, high PH of calcium hydroxide preparations (12,5) is often causing pulp tissue alkaline necrosis [3,31].

The above mentioned deficiencies increase interest in development of new pulp isolation systems and their further implantation in clinical conditions. To this end, in 1990, MTA (mineral trioxide aggregate), developed on the base of Portland cement, has been suggested to the society of dentists by Dr. Mahmoud Torabinejad (Loma Linda University School of Dentistry, US). This preparation was released in 2 commercial forms: white and gray (WMTA,

GMTA). The mentioned material is characterized by high biocompatibility with dental tissues. It has no cytotoxic, genotoxic or mutagenic effects on the pulp tissues and provides secure sealing of dentinal tubules. However, the clinical use of MTA is accompanied by some difficulties: extended working time (final-curing of MTA lasts for more than 2 hours) and unstable color of preparation due to comprising manganese and iron ions in it [29].

For secure isolation of dentin, ionomer cements have also been used successfully for many years. Their chemical stability, mechanical strength and connection to dentin allowed their application for direct overlapping of the pulp. Despite the above mentioned, adverse sides of ionomers were also revealed. They are not capable to provide stimulation of dentinogenesis and are characterized by post-polymerization expansion [11].

Naturally, all of the above mentioned raises desire to create "universal" dentin. In 2012, Dental Corporation "Septodont" patented dentin insulating liner – Biodentine (Fig. 1).



Fig. 1. Cement provided for dentin sealing, Biodentine (Septodont)

Biodentine is the modern bioactive cement and due to its mechanical properties is similar to natural dentin capable to replace it in both tooth crown and root areas [7,10]. Biodentine has positive impact on pulp cells causing stimulation of reparative dentinogenesis [2,17,24,33].

This feature of Biodentine is based on abundant release of  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  in polymerization process, that increases alkalinity of the material (pH 12,5). In turn, this process stimulates the pulp tissue [21,22]. As a result, on one hand we have proliferation of odontoblasts (subsequently followed by reactive dentinogenesis) and on the other hand migration of precursor cells [25,27]. Precursor cells are transformed into odontoblast-like cells, giving start to reparative dentinogenesis. There is also a perception that, in general, an alkaline medium causes activation of growth factors (TGF- $\beta$ 1) within the pulp, stimulating reparative dentinogenesis [12,14,16].

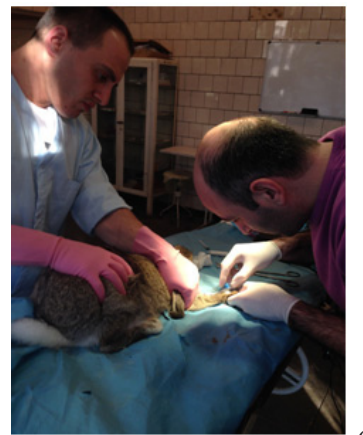
Strong micromechanical connection of Biodentine with dental tissues in curing process is due to its high alkalinity. High pH of medium results in the release of the organic component (collagen) of dentinal tubules. This process is different from total etching and condition of the dentin at loss of inorganic components of dental tissue. Alkaline medium is also capable to provide reliable sealing of dentinal tubules and stable bonding between restorative materials and dentin surface. As a result, there is no need for pre condition and/or etching of dental tissues when applying Biodentine. The above listed properties give more advantages to Biodentine in comparison with the other lining materials [5,17].

The aim of our study was the use of different types of isolation systems in the treatment of experimentally simulated dental caries that will allow to present additional comparative characteristic for morphological responses of the pulp.

To achieve this goal, 3 systems have been selected: UltraBlend (Ultradent), Biodentine (Septodont) and adhesive system Prime&Bond NT (Dentsply). It should be emphasized that due to the fact that Biodentine is not registered in Georgia, we were allowed to investigate its effect/impact on the pulp tissue only in an experimental model.

**Material and methods.** The study was conducted at the laboratory of A. Natishvili Institute of Morphology. For this experiment, 12 male, 6 months of age rabbits have been selected and the teeth, with further artificial “caries defects” and performing restorations/filling by using of variety of isolation systems, were chosen through preliminary examination of their oral cavities. There were created 3 experimental groups, each of which included 4 rabbits. Chewing teeth (premolars) were selected as the experimental teeth. For modeling dental caries defects - Class 1, teeth preparations were conducted under anesthesia.

In preoperative room, keeping with all aseptic rules and instructions, a puncture of lateral superficial vein (hawk vein) with its further catheterization on the right front limb of the rabbit was performed (Fig. 2a, b).



a



b

Fig. 2 a,b. Preparation of experimental rabbit (a), catheterization of lateral superficial vein (b)

For anesthesia Propofol 1% - 4 ml solution was used. After administering anesthesia, a sleeping animal was placed on the table, lying on its back and fixed all four limbs.

In the region of animal mouth corner/gate, blunt surgical Farabeuf hooks/retractors were placed. The retractors/hooks were used to fix the mouth open and for lateral retraction of the cheeks. Through this approach we were able to perform complete intraoral observation (Fig. 3a,b,g).

In 10 minutes after first injection additional dose of Propofol (4 ml) was administered and then in every 10 minutes half of this dose (2 ml), respectively. 4 – 4 damaged teeth were treated in each rabbit.

At teeth restoration, for the 1<sup>st</sup> group of experimental rabbits was used clinically well-approved dentin liner - UltraBlend (Ultradent) replacing calcium hydroxide, for the 2<sup>nd</sup> group - Biodentine (Septodont). In the 3<sup>rd</sup> group there was not used any specific isolation materials for dentin isolation; the restoration was carried out by using ordinary adhesive

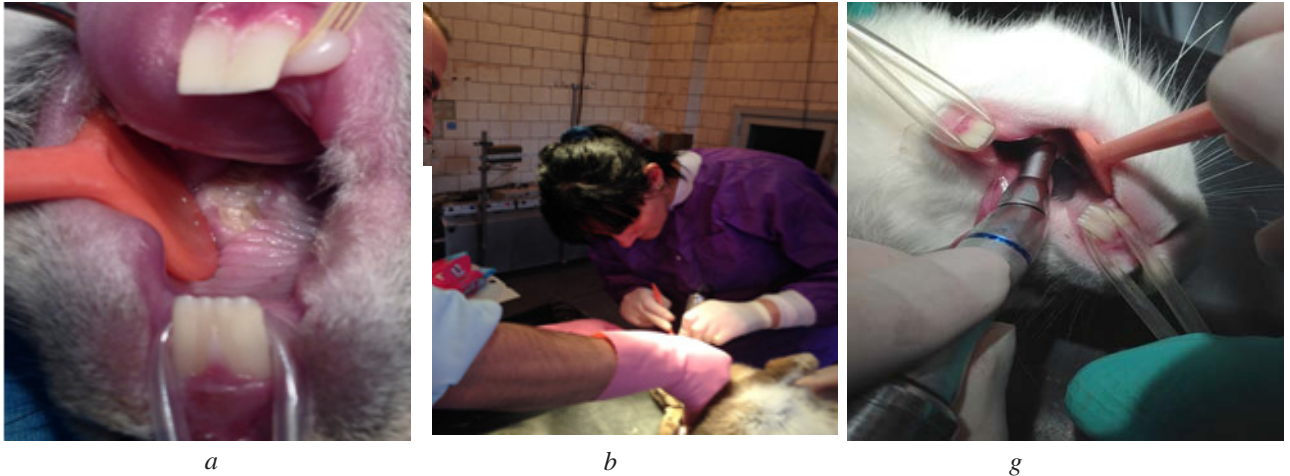


Fig 3a,b,g. Placement of surgical retractors in oral cavity of the rabbit (a), and preparation of experimental teeth (b,g)

systems and nano-composite EstetX HD, Prime&Bond NT (Dentsply) (Fig. 4). The rabbits were placed in vivarium standard conditions and their feeding was conducted according to the standard vegetarian diet.

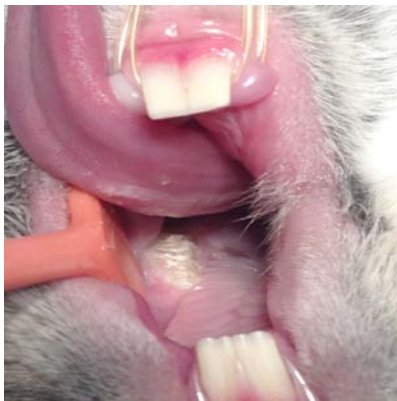


Fig. 4. Teeth in experimental rabbit were restored by application of Biodentine

**Results and their discussion.** Using of Biodentine at experimental conditions made it possible to conduct complete investigation of the facilities, features and conditions for clinical use of this preparation. In comparison with valuable experience for clinical use of UltraBlend (all the more of adhesion systems), there are no results obtained through Biodentine clinico-experimental study in our country. Therefore, conducting full investigation of the preparation properties with its further wide-scaled implementation in the clinic will be the issue of our concern in future. This time we used it in our experiment.

Biodentine is a powder placed in the capsule dissolving in the liquid provided by a single dose container (Fig.5 a,b). Main component of hydrophilic powder is small dispersive di- and/or tri-calcium silicates (the mentioned materials are considered as the main components of Portland cements). The powder is added by Calcium Carbonate, which serves as a filler. Iron oxide determines the color of the material while zirconium oxide gives radio opacity. Liquid consists

of calcium chloride, dissolved in a poly-carboxylic solution. The material does not contain any monomers [18,20].

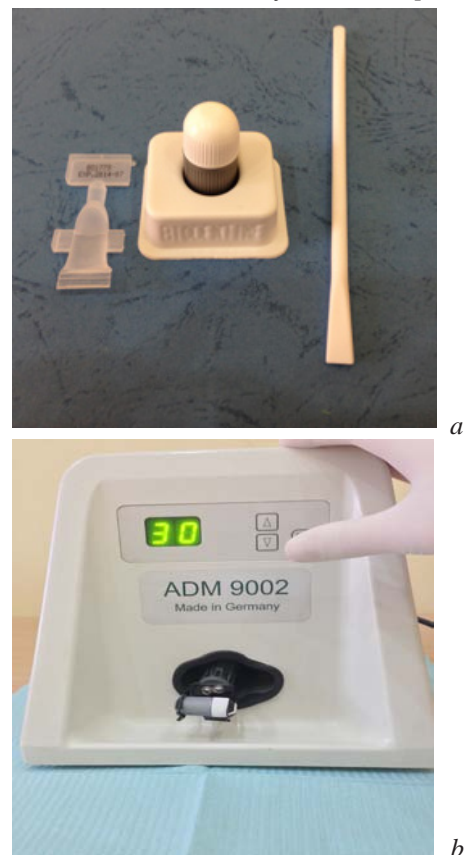


Fig. 5a,b. Biodentine dissolving liquid (solvent) and capsule (a), capsule fixed in mixing device (b)

Biodentine was produced by mixing liquid and powder (adding 5 drops of liquid to capsule powder). The capsule was placed in a special mixing device after which the apparatus was switched on (Fig. 5a,b). The mixing process lasted for 30 seconds (4200 rpm [revolutions per minute])/min [1,31]. Produced Biodentine was of sour cream - like consistency. It was not difficult to place it in to cavity preparation and condense it. Restoration of caries defect



with standard approach was carried out by using adhesive system and composite. Biodentine might be used for any type of direct and/or indirect restorations [23,32]. It does not reduce the effect of any adhesion systems and more importantly, it can be used as temporary filling material for 6 months [33,35].

### Conclusions

Restoration of the teeth of experimental rabbits with Biodentine revealed the sufficient physical properties enabling the operator most comfortably conduct his/her clinical activities: kneading, bringing into caries cavity, condensing and filling dental defect.

Isolation of dentin by Biodentine doesn't contradict and/or reduce application of adhesive systems, which is also important for teeth restorations.

Biodentine has optimal working time (final curing 10-12 minutes) enabling the operator to conduct maximal formation of material at the bottom of caries cavity.

At present, experimental animals are in vivarium ward and after a few weeks in all three study groups extraction of restored teeth will be carried out. Histological analysis of the pulps of extracted teeth and study of dentin tissue morphology will allow us to conduct discussions relating to the operating mechanisms of UltraBlend and Biodentine.

### REFERENCES

1. Деньга О. Эффективность лечения острого глубокого кариеса материалом Биодентин при отягощенном аллергоанамнезе. Дентарт 2013; 3(72): 13-16.
2. Рубаликова Л. Клинический опыт применения биоактивного цемента Биодентин. Детарт 2013; 1:57-60.
3. Abbasipour F, Akheshteh V, Rastqar A. et al. Comparing the effects of mineral trioxide aggregate and calcium enriched mixture on neuronal cells using an electrophysiological approach. Iran Endo J 2012; 7(2): 9-87.
4. About I. Dentin regeneration in vitro: the pivotal role of supportive cells. Adv Dent Res. 2011; 23(3):320-324.
5. About I, Laurent P, Tecles O. Bioactivity of biodentine™: a Ca3SiO5- based Dentine Substitute Oral session. IADR Congress. Barselona Spain: 2010.
6. Accorinte M. et al. Response of human pulps capped with different self-etch adhesive systems. Clin Oral Investig. 2008; 12(2): 119-127.
7. Active Biosilicate Technology. Scientific File. Septodont, Paris 2010.
8. Baume LJ. The biology of pulp and dentine; in Myers HM (ed): Monographs in Oral Science. Basel: Karger; 1980; 8: 67-182.
9. Baume LJ, Philips RF, Lund MR. Textbook of Operative Dentistry. Third edition. 2005; 14-18.
10. Biodentine – Publications and Communications 2005-2010. Research and Development Septodont. Paris: 2010.

11. Dammaschke T. Biodentine – eine Übersicht. ZMK 2011; 27(9): 546-550.
12. Dammaschke T. Dentinersatz. Dent Mag. 2011; 28(2): 30-34.
13. Farges JC, Keller JF. et al. Odontoblasts in the dental pulp immune response. J Exp Zool B Mol Dev Evol. 2009; 312B(5): 425-36.
14. Fava LR, Saunders WP. Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. International Endodontic Journal 1999; 32(4): 257–282.
15. Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC, Taylor AK, Jepsen S, Baylink DJ: Quantitation of growth factors IGF I SGF/IGF-II and TGF- beta in human dentin. J Bone Miner Res 1990; 5: 717-723.
16. Firla M. Dentin – ersatzmaterial auf der Basis der Active Biosilicate Technology. DZW Kompakt 2011;14(1): 11-14.
17. Goldberg M, Pradelle-Plasse N, Tran XV, Colon P, Laurent P, About V, About I, Boukpepsi T, Septier D. Biocompatibility or cytotoxic effects of dental composites- chapter VI Emerging trends in biomaterial research. Edited by M. Goldberg Working group of ORE-FDI-2009.
18. Grech L, Mallia B, Camilleri J. Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement based root and filling materials. Dental Materials 2013; 29(2): 20-28.
19. Huang GT, Sonoyama W. et al. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. J Endod. 2008; 34(6): 645-51.
20. Koubie G. et al. A clinical study of a new Ca3SiO5-based material indicated as a dentine substitute. Abstract in Clin Oral invest. Sevilla: 2009.
21. Kim S. Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. J Endod 1990; 16: 48-57.
22. Kim JW, Simmer JP Hereditary dentin defects. J Dent Res 2007; 86: 392.
23. Laurent P, Camps J, De Meo M, Dejoui J, About I. Induction of specific cell responses to a Ca3SiO5- based posterior restorative material. Dent Mater. 2008; 24(11): 1486-94.
24. Laurent P, Camps J, About I. Biodentine induces TGF – Beta1 release from Human pulp cells and early dental pulp mineralisation. Int Endod. J. 2010; 45(5): 439-48.
25. Maglorie H, Joffre A, Bleicher F: An in vitro model of human dental pulp repair. J Dent Res 1996; 75:1971-1978.
26. Magloire H, Romeas A, Melin M, Couble ML, Bleicher, F, Farges JC. Molecular regulation of odontoblast activity under dentin injury. Ad Dent Res 2001; 15: 46–50.
27. Mamaladze M, Sanodze L, Vadachkoria D. Main concepts of dentin adhesion Georgian Medical News 2009; 3(168): 31-35.
28. Markku Larmas, Dedong Ma, Cielo Barragan-Adjemian et al. Pre- odontoblasts, Odontoblasts, or Odontocytes. J Dent Res 2008; 87; 198.
29. Nair PN, Duncan HF, et al. Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: a randomized; controlled trial. Endod J. 2008, 41(2): 128-50.



30. Nowicka A, Lipski M, Parafiniuk M, et al. Response of human dental pulp capped with biodentine and mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics* 2013; 39(6): 743-747.
31. Sangwan P, Sangwan A, Duhan J, Rohilla JA. Tertiary dentinogenesis with calcium hydroxide: A review of proposed mechanism. *International Endodontic Journal* 2013; 46:3-19.
32. Saidon J, He J, Zhu Q, Safavi K; Spangberg L. Cell and tissue reactions to mineral trioxide aggregate and Portland cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95: 483-489.
33. Shayegan A. et al. Biodentine: A new material used as pulp-capping agent in primary pig teeth. Poster at IADT 16th World Congress Dental Traumatology. Verona: 2010.
34. Smith A.J. Dentin formation and repair. In Hargreaves KM, Goodis H.A. eds. Seltzer and Bender's. *Dental Pulp*. Quintessence. Illinois: 2002; 41-62.
35. Tran V. et al. Microleakage of a new restorative calcium based cement (Biodentine). Oral presentation PEF IADR 2008 Sep. London: 2008.

## SUMMARY

### ISOLATION OF DENTIN TISSUE BY USING A NEW LINER BIODENTINE AT MANAGEMENT OF SIMULATED EXPERIMENTAL CARIES

Ustiashvili M., Mamaladze M., Sanodze L., Labuchidze G.

*Tbilisi State Medical University; "UniDent" - Dental Clinic, Training and Research Center, Georgia*

The aim of our study was the use of different types of isolation systems in the treatment of experimentally simulated dental caries that will allow to present additional comparative characteristic for morphological responses of the pulp. For realization of this purpose, 3 systems have been selected: UltraBlend (Ultradent), Biodentine (Septodont) and adhesive system Prime&Bond NT (Dentsply). The study was conducted at the laboratory of Alexander Natishvili Institute of Morphology. For this experiment, 12 male, 6 months of age rabbits were selected. There were created 3 experimental groups, each of which included 4 rabbits.

Restoration of the teeth in experimental rabbits with Biodentine revealed sufficient physical properties enabling the

operator most comfortably conduct his/her clinical activities: kneading, bringing into caries cavity, condensing and filling dental defect.

Isolation of dentin by Biodentine doesn't contradict and/or reduce application of adhesive systems, which is also important for teeth restorations.

Biodentine has optimal working time (final curing 10-12 minutes) enabling the operator to conduct maximal formation of material at the bottom of caries cavity.

**Keywords:** experimental dental caries, teeth restoration, treatment, Biodentine.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗОЛИРОВАНИЕ ТКАНИ ДЕНТИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВОГО ПРЕПАРАТА БИОДЕНТИН ПРИ УПРАВЛЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО МОДЕЛИРОВАННОГО КАРИЕСА

Устиашвили М.Г., Мамаладзе М.Т., Санодзе Л.О., Лабучидзе Г.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Стоматологическая клиника и Учебно-научный центр «Унидент», Грузия*

Целью исследования явилось применение различных видов изоляционных систем в лечении экспериментально-моделируемого кариеса для получения дополнительной сравнительной характеристики морфологических реакций пульпы.

Исследование проведено в лаборатории Института морфологии им. А. Натишвили на 12 кроликах-самцах 6-месячного возраста. Кролики распределены в 3 экспериментальные группы по 4 кролика в каждой. Для реализации поставленной цели применялись 3 системы: UltraBlend (Ultradent), Biodentine (Septodont) и адгезивные системы Prime&Bond NT (Dentsply).

Реставрация зубов подопытных кроликов посредством биодентина выявила его положительные физические свойства, позволяющие оператору наиболее комфортно проводить клиническую деятельность: разминание, внесение в полость кариеса, конденсирование и заполнение зубного дефекта. Изоляция дентина зуба биодентином не противоречит применению адгезивных систем, что также важно для реставраций зубов.

Биодентин имеет оптимальное рабочее время (окончательное затверждение спустя 10-12 минут), что позволяет оператору проводить максимальное формирование материала в нижней части полости кариеса.

## რეზიუმე

დენტინის ქსოვილის იზოლაცია ახალი პრეპარატით ბიოდენტინი ექსპერიმენტში მოდელირებული კარიესის მართვის პირობებში

მ. უსტიაშვილი, მ. მამალაძე, ლ. სანოძე,  
გ. ლაბუჩიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო კვლევითი ცენტრი “უნიდენტი”, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექსპერიმენტში მოდელირებული კარიესის მკურნალობის პროცესში სხვადასხვა სახის დენტინის საიზოლაციო სისტემების გამოყენება, პულპის საპასუხო მორფოლოგიური რეაქციების დახასიათებისათვის. ამ მიზნის განსახორციელებლად შერჩეულ იქნა 3 სისტემა: UltraBlend (Ultradent), Biodentine (Septodont) და ადჰეზიური სისტემა Prime&Bond NT (Dentsply).

კვლევა ჩატარდა ა. ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტის ლაბორატორიაში. ექსპერიმენტისთვის შერჩეულ იყო 12 მამალი ბოცვერი, რომლებიც განაწილდა სამ საექსპერიმენტო ჯგუფში, თითოეულში - 4 ბოცვერი.

საექსპერიმენტო ბოცვერების კბილების დაბუქნამ ბიოდენტინით გამოავლინა მისი დამაკმაყოფილებელი ფიზიკური თვისებები, რაც საშუალებას იძლევა მაქსიმალურად კომფორტულად წართმართოს კლინიკური ჩარევა: მოზიღვა, კარიესულ ღრუში შეტანა, კონდენსირება და კბილის დეფექტის დაბუქნა.

ბიოდენტინით კბილის დენტინის იზოლაცია არ ეწინააღმდეგება და არ აქვეითებს ადჰეზიური სისტემის გამოყენებას, რაც მნიშვნელოვანია კბილთა რესტავრაციაში.

ბიოდენტინს ოპტიმალური სამუშაო დრო აქვს (საბოლოო გამყარება - 10-12 წუთი), რაც იძლევა კარიესული ღრუს ფსკერზე მასალის მაქსიმალურად ფორმირების საშუალებას.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Джапаридзе Н.А., Чакветадзе Л.Б., Джикиа И.Д.

*Кутаисский государственный университет им. А. Церетели;  
Хирургический и онкологический центр св. Николая, Грузия*

Рак эндометрия является наиболее частой злокачественной опухолью женского генитального тракта.

В экономически развитых странах рак тела матки занимает пятое место среди всех злокачественных новообразований у женщин и первое – среди злокачественных новообразований женских половых органов. В течение последних двух десятилетий пересмотрено традиционное представление об относительно благоприятном прогнозе при раке тела матки: два гистологических типа – эндометриоидный и серозно-папиллярный – связываются с различным биологическим поведением опухоли. Эндометриоидная аденокарцинома тела матки – это чаще хорошо дифференцированная, медленно прогрессирующая опухоль, имеющая благоприятный прогноз, тогда как серозно-папиллярная аденокарцинома тела матки характеризуется крайней агрессивностью. Случаи серозно-папиллярной аденокарциномы

тела матки встречаются в 10% случаев; именно этот морфологический вариант выявляется у 50% больных с рецидивом рака тела матки. Поскольку исследования, посвященные проблеме рака тела матки, ведутся во всех странах мира, с каждым годом совершенствуются подходы к диагностике и лечению опухолей женского полового тракта [1,3].

В последнее время большое значение придается иммуногистохимическим маркерам распознавания клинического течения различных онкологических заболеваний и исхода. В частности, для рака молочной железы установлено значение экспрессии онкобелка c-erbB-2 (HER2/neu), маркера пролиферации Ki-67 для установления эффективности гормональной терапии [6]. Однако, данные литературы, касающиеся изучения маркера пролиферации Ki-67 и определения рецепторов стероидных гормонов при аденокарциноме тела

матки являются малочисленными и противоречивыми [2,7,8,9,10].

Целью исследования явилось изучение морфологических особенностей аденокарциномы тела матки посредством иммуногистохимических методов для разработки адекватной терапевтической тактики.

**Материал и методы.** Исследована ткань эндометрия, забранная в результате оперативного вмешательства – экстирпации матки с придатками у 103 пациенток в возрасте от 45-76 лет с клиническим диагнозом рака тела матки.

С целью исключения ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов проведены аналогичные исследования у 12 пациенток с морфологическим диагнозом простой-железистой гиперплазии эндометрия.

В результате гистологического исследования установлен следующий патоморфологический диагноз: эндометриоидная аденокарцинома – 94 случая, серозно-папиллярная аденокарцинома – 9 случаев.

Биопсионный материал (ткань эндометрия) фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине в течение 24 часов, заливали в парафин, на ротационном микротоме получали срезы 5-6 мкм. Часть срезов окрашивали гематоксилином и эозином, другая часть подвергалась иммуноморфологической обработке стрептавидин-биотиновым методом (LSAB) с выявляющей системой детекции DAKO (Chem Mate Detecton Kit Peroxidaze/DAB).

Исследовали иммуногистохимический профиль эндометрия тела матки по содержанию рецепторов эстрогенов и прогестерона, маркера пролиферации Ki-67.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ проведенного исследования выявил ряд интересных закономерностей, в частности, у больных эндометриоидной аденокарциномой выявлена сильная или умеренная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона; слабо выраженная реакция не выявлена ни в одном случае.

При сопоставлении результатов исследования выявлено, что при серозно-папиллярной аденокарциноме в эндометрии отсутствуют рецепторы эстрогенов и прогестерона.

Изучение особенностей выявления маркера пролиферации Ki-67 выявило, что при эндометриоидной аденокарциноме средний показатель маркера пролиферации Ki-67 не превышает 15%, при серозно-папиллярной аденокарциноме средний показатель составляет 30-40% (рис. 1а и б).

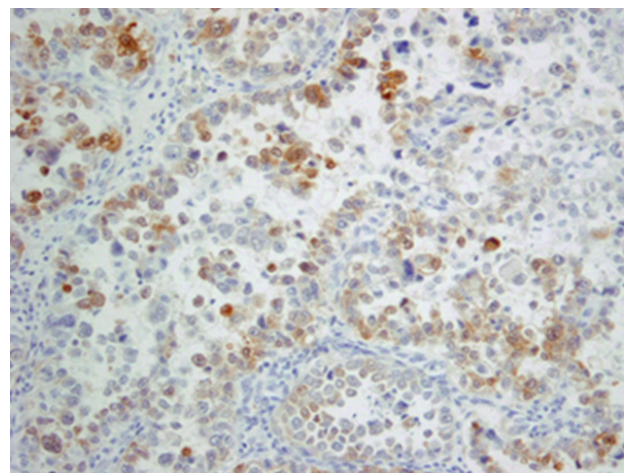
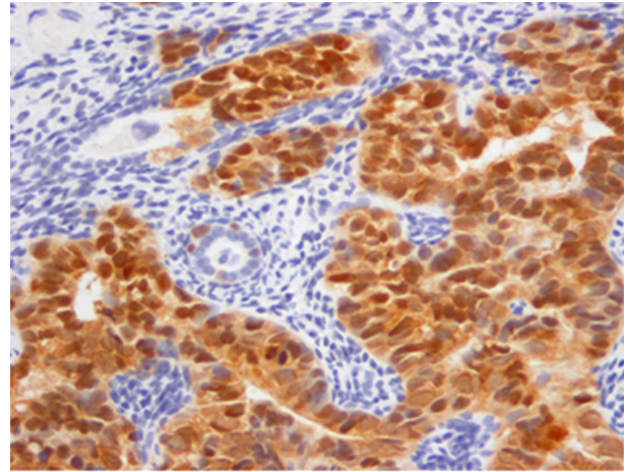


Рис. 1. Экспрессия Ki-67 маркера при эндометриоидной аденокарциноме (а) и серозно-папиллярной аденокарциноме (б)

При простой-железистой гиперплазии эндометрия определяется умеренная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона. Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 выявлена лишь в виде единичных фокальных очагов, средний показатель составил 5-8% (рис. 2а и б).

На основании проведенных исследований следует заключить, что частота серозно-папиллярной аденокарциномы тела матки по данным исследования составляет 8% новообразований тела матки и является второй по частоте встречаемости после наиболее распространенной эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

Согласно результатам исследования, при эндометриоидной аденокарциноме определяется высокая и умеренная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона и низкий показатель маркера пролиферации Ki-67.



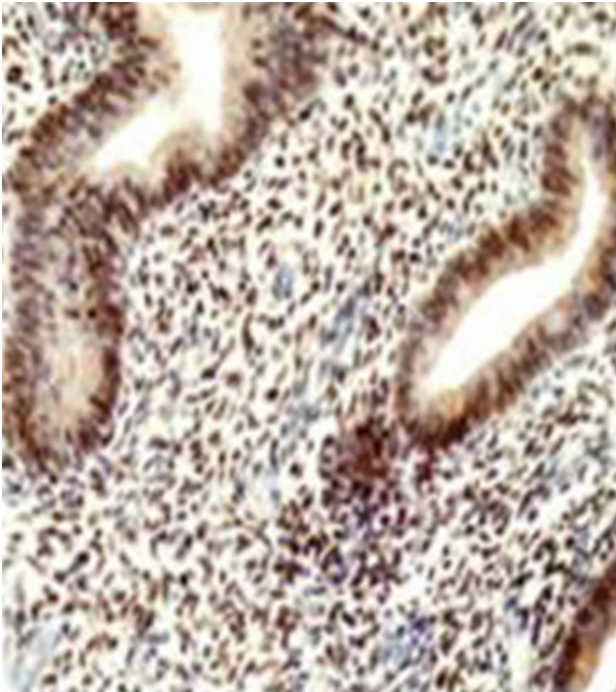


Рис. 2. Экспрессия рецепторов прогестерона (а) и эстрогена (б) при простой-железистой гиперплазии эндометрия

Учитывая морфологические признаки диагностики серозной аденокарциномы тела матки - древовидные ветвящиеся папиллярные структуры с выраженным клеточным полиморфизмом, встречающиеся практически во всех случаях серозно-папиллярной аденокарциномы тела матки; ядерную атипию III степени, глубокую инвазию в миометрий, определяющуюся в 50% случаев отсутствием четкой границы инфильтративного роста; отсутствие плоскоклеточной

метаплазии, считаем применение иммуногистохимического исследования, в частности, определение отрицательного рецепторного фенотипа эстрогенов и прогестерона и высокую экспрессию маркера пролиферации Ki-67, дополнительным дифференциально-диагностическим критерием для установления диагноза серозно-папиллярной аденокарциномы тела матки, так как вышеизложенное обеспечит адекватный терапевтический подход к пациенткам, страдающим данной патологией.

Исходя из того, что серозно-папиллярный рак эндометрия является наиболее частым новообразованием среди редких форм рака тела матки, которому свойственно крайне агрессивное течение, сопровождающееся глубокой инвазией в миометрий; быстрым метастазированием в регионарные лимфатические узлы, перитонеальным распространением, независимо от глубины инвазии опухоли в миометрий - больным с диагнозом серозно-папиллярной аденокарциномы тела матки рекомендовано проведение оперативного вмешательства, включающего гистерэктомию с двусторонней овариэктомией, лимфаденэктомию, оментэктомию, цитологическое исследование брюшной полости и лечение, включающее химиотерапию и лучевую терапию.

Выявленное в результате исследования отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона при серозно-папиллярной аденокарциноме тела матки диктует целесообразность проведения гормонотерапии.

Ввиду того, что больным серозно-папиллярной аденокарциномой тела матки рекомендуется проведение оперативного вмешательства большего объема, чем у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки, считаем необходимым верифицировать данный морфологический тип рака тела матки еще на дооперационном этапе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гилязутдинова З.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекология. М.: МЕД Пресс; 2000.
2. Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. Хирургическое лечение рака тела матки. *Практ. онкология* 2004; (17): 25–32.
3. Манжура Е.П., Захарцева Л.М., Мицкевич В.Е., Джулакян Г.Л. Дифференцированный подход в лечении больных с разными морфологическими формами рака эндометрия. Матер III съезда онкол радиол стран СНГ. Минск: 2004; 208–9.
4. Ульрих ЕА., Нейштадт ЭЛ., Зельдович ДР., Урманчеева АФ. Комплексное лечение больных серозно-папиллярным раком. Матер науч-практ. конф., посвященной 85-летию со дня основания ЦНИРРИ МЗ РФ (Санкт-Петербург). СПб., 2003; 233-4.



5. Урманочеева АФ, Нейштадт ЕФ. и соавт. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности). *Вопр онкологии* 2002; 48(6): 679-83.
6. Kim J.J. Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis and Breast Cancer. *Endocrine Reviews* 2013; 34(1):130-162.
7. Kohorn E. Hormonal Therapy of Endometrial Carcinoma *Glob. Libr. women's med.*
8. Leslie K.K., Stein M.P., Kumar N.S. Progesterone receptor isoform identification and subcellular localization in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 96:32-41.
9. Shabani N. Mylonas J. Expression of Estrogen Receptors and Progesterone Receptors in Human Carcinoma of the Endometrium. *Anticancer Research* 2007; 27:2027-2034.
10. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Obstet Gynecol.* 2009; 21:318-324.

## SUMMARY

### THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE UTERINE BODY ADENOCARCINOMA

Japaridze N., Chakvetadze L., Jikia I.

*Kutaisi A. Tsereteli State University, St. Nicholas Surgical at Oncologic Centre, Georgia*

The authors studied the morphological features of uterine adenocarcinoma using immunohistochemical methods.

The endometrial tissue was studied resulting from surgery – hysterectomy with oophorectomy in 103 patients aged 45-76 years with a clinical diagnosis of endometrial cancer.

To exclude false-positive and false-negative results, we carry out same investigation on 12 patients with morphological diagnosis easy-glandular hyperplasia of the endometrium.

The results showed that the endometrioid adenocarcinomas exhibit the high and moderate expression of estrogen and progesterone receptors and low rate of the proliferation marker Ki-67.

For serous-papillary adenocarcinoma of the uterine body the negative ER-PR-receptor over expression phenotype and proliferation marker Ki-67 superexpression are characteristic.

The results showed that in a simple-glandular endometrial hyperplasia is determined a moderate expression of estrogen and progesterone receptors, as for the Ki-67 proliferation marker an expression was found only in the single areas with an average of 5-8% of findings

Based at this study it may be concluded that the use of immunohistochemical studies particularly a detection of negative estrogen and progesterone receptor phenotype and high expression of the proliferation marker Ki-67 is an additional differential diagnostic criterion for the diagnosis of serous papillary adenocarcinoma of the uterine body that will ensure adequate therapeutic approach to patients suffering from this disorder.

Given the fact that serous papillary carcinoma of the endometrium is the most common neoplasm of the rarer forms of endometrial cancer with an extremely peculiar aggressive course a surgical treatment as in ovarian cancer is recommended for this pathology, including a hysterectomy with bilateral oophorectomy, lymphadenectomy, omentectomy, cytological examination of the abdomen and biopsy of suspicious areas of the abdominal cavity, with adjuvant treatment including chemotherapy and radiation therapy.

The absence of estrogen and progesterone receptors on serous-papillary adenocarcinoma of the uterine body justifies the inadvisability of hormone therapy in these patients.

Since the patients with serous-papillary adenocarcinoma of the uterine body need a larger volume surgical treatment the patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine body. We consider that this morphological type of uterine cancer should be diagnosed preoperatively.

**Keywords:** serous-papillary adenocarcinoma, estrogen and progesterone receptor, the proliferation marker Ki-67, a surgical treatment.

## РЕЗЮМЕ

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Джапаридзе Н.А., Чакветадзе Л.Б., Джикиа И.Д.

*Кутаисский государственный университет им. А. Церетели; Хирургический и онкологический центр св. Николая, Грузия*

Изучены морфологические особенности аденокарциномы тела матки с применением иммуногистохимических методик. Исследована ткань эндометрия, полученная в результате оперативного вмешательства – экстирпации матки с придатками у 103 пациенток в возрасте 45-76 лет с клиническим диагнозом рака тела матки.

С целью исключения ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов проведены аналогичные исследования у 12 пациенток с морфологическим диагнозом простой-железистой гиперплазии эндометрия.

Результаты исследования выявили высокую и умеренную экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона и низкий показатель маркера пролиферации Ki-67 при эндометриоидной аденокарциноме. Для серозно-папиллярной аденокарциномы тела матки характерными являлись отрицательный ER-/PR – рецепторный фенотип и высокая экспрессия маркера пролиферации Ki-67. При простой-железистой гиперплазии эндометрия выявлена умеренная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона. Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 выявлена лишь в виде единичных фокальных очагов, средний показатель составил 5-8%.

На основании проведенных исследований следует заключить, что частота серозно-папиллярной аденокарциномы тела матки, по данным исследования, составляет 8% новообразований тела матки, и она является вторым по частоте встречаемости после наиболее распространенной эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

Согласно результатам исследования, при эндометриоидной аденокарциноме определяется высокая и умеренная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона и низкий показатель маркера пролиферации Ki-67.

Учитывая морфологические признаки диагностики серозной аденокарциномы тела матки: древовидные ветвящиеся папиллярные структуры с выраженным клеточным полиморфизмом, встречающиеся практически во всех случаях серозно-папиллярной аденокарциномы тела матки; ядерную атипичию III степени, глубокую инвазию в миометрий, проявляющуюся в 50% случаев отсутствием четкой границы инфильтративного роста, отсутствие плоскоклеточной метаплазии, считаем применение иммуногистохимического исследования, в частности, определение отрицательного рецепторного фенотипа эстрогенов и прогестерона и высокую экспрессию маркера пролиферации Ki-67 дополнительным дифференциально-диагностическим критерием для установления диагноза серозно-папиллярной аденокарциномы тела матки, что позволит обеспечить адекватный терапевтический подход к больным данной патологией.

Исходя из того, что серозно-папиллярный рак эндометрия является наиболее частым новообразованием среди редких форм рака тела матки, которому свойственно крайне агрессивное течение, сопровождающееся глубокой инвазией в миометрий; быстрым метастазированием в регионарные лимфатические узлы, перитонеальным распространением, независимо от глубины инвазии опухоли в миометрий - больным с диагнозом серозно-папиллярной аденокарциномы тела матки рекомендовано проведение оперативно-

го вмешательства, включающего гистерэктомию с двусторонней овариэктомией, лимфаденэктомию, оментэктомию, цитологическое исследование брюшной полости и лечение, включающее химиотерапию и лучевую терапию.

Отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона при серозно-папиллярной аденокарциноме тела матки, выявленное в результате исследования, диктует целесообразность проведения гормонотерапии.

Ввиду того, что больным серозно-папиллярной аденокарциномой тела матки рекомендуется проведение оперативного вмешательства большего объема, чем у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки, считаем необходимым верифицировать данный морфологический тип рака тела матки еще на дооперационном этапе.

## რეზიუმე

საშვილოსნოს ტანის კიბოს მორფოლოგიური თვისებები

ნ. ჯაფარიძე, ლ. ჩაკვეტაძე, ი. ჯიქია

ქუთაისის ა. წერეთლის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ქუთაისის „წმ. ნიკოლოზის ქირურგიული და ონკოლოგიური ცენტრი“, საქართველო

შესწავლილია საშვილოსნოს ტანის ადენოკარცინომის მორფოლოგიური თავისებურებები იმუნოჰისტომორფოლოგიური მეთოდის გამოყენებით.

გამოკვლეულია 45-დან 76 წლამდე ასაკის 103 პაციენტის ოპერაციული ჩარევის გზით მიღებული, ენდომეტრიუმის ქსოვილი (საშვილოსნოს ექსტირპაცია დანამატებთან ერთად), კლინიკური დიაგნოზით - საშვილოსნოს ტანის კიბო.

ცრუ-დადებითი და ცრუ-უარყოფითი შედეგების გამოსარიცხად გამოკვლეულია 12 პაციენტი ანალოგიურ რეაქციებზე, მორფოლოგიური დიაგნოზით - მარტივი-ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია.

გამოკვლევის შედეგების ანალიზით დადგინდა, რომ ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს აღინიშნება ესტროგენების და პროგესტერონის რეცეპტორების მაღალი და საშუალო ექსპრესია, პროლიფერაციის მარკერის Ki-67-ის ექსპრესიის დაბალი მაჩვენებელი. საშვილოსნოს ტანის სეროზულ-პაპილარული ადენოკარცინომისათვის დამახასიათებელია უარყოფითი ER-/PR - რეცეპტორული ფენოტიპი და პროლიფერაციის მარკერის Ki-67-ის მაღალი ექსპრესია.

გამოკვლევის შედეგებმა გამოავლინა მარტივი-ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზიის დროს ესტროგენების და პროგესტერონის რეცეპტორების ზომიერად დადებითი ექსპრესია. პროლიფერაციის მარკერი Ki-67 გამოვლინდა მხოლოდ ერთეულ ფოკალურ კერებში, საშუალო მაჩვენებლით 5-8%.

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე გამოტანილია დასკვნა, რომ იმუნოჰისტომორფოლოგიური კვლევის გამოყენება, კერძოდ, ესტროგენების და პროგესტერონის უარყოფითი რეცეპტორული ფენოტიპის განსაზღვრა და პროლიფერაციის მარკერის Ki-67-ის მაღალი ექსპრესია წარმოადგენს დამატებით დიფერენციულ-სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმს საშვილოსნოს ტანის სეროზულ-პაპილარული ადენოკარცინომის დიაგნოსტიკაში, რაც უზრუნველყოფს ადეკვატურ თერაპიულ მიდგომას.

ვინაიდან სეროზულ-პაპილარული ადენოკარცინომა წარმოადგენს საშვილოსნოს ტანის კიბოს ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ ახალწარმონაქმნთა იშვიათ ფორმას უკიდურესად აგრესიული მიმდინარეობით, ამ პათოლოგიით ავადმყოფისათვის

რეკომენდებულია ოპერაციული ჩარევა მოცულობით - მსგავსად საკვერცხის კიბოსა, კერძოდ, ჰისტერექტომია ორმხრივი ოვარექტომიით, ლიმფოადენექტომია, ომენტექტომია, მუცლის ღრუს ციტოლოგიური გამოკვლევა საეჭვო უბნების ბიოფსიით, ადიუვანტური მკურნალობა, კერძოდ, ქიმიოთერაპია და სხივური თერაპია.

ესტროგენების და პროგესტერონის რეცეპტორების არარსებობა საშვილოსნოს ტანის სეროზულ-პაპილარული ადენოკარცინომის დროს მიუთითებს ჰორმონოთერაპიის ჩატარების მიზანშეწონილობაზე.

ავადმყოფებს საშვილოსნოს ტანის სეროზულ-პაპილარული ადენოკარცინომის დროს ესაჭიროება უფრო დიდი მოცულობის ოპერაცია, ვიდრე ეს მიღებულია ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს, ამიტომ, ავტორები თვლიან, რომ მოცემული მორფოლოგიური ტიპის საშვილოსნოს სხეულის კიბოს ყველა შემთხვევაში სავალდებულოა წესით მოხდეს დიაგნოზის ვერიფიკაცია ოპერაციის წინა პერიოდში.

## ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ, ПОВЕДЕНИЕ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ КРЫС

Николаишвили М.И., Иорданишвили Г.С., Чичинадзе К.Н., Джикиа Г.М., Зенаишвили С.И.

*Биомедицинский экспериментальный центр им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия*

Большинство авторов считает, что наблюдаемая в настоящее время глобальная эскалация изменения поведения под воздействием радиации обусловлена естественными и антропогенными изменениями в среде обитания и общими адаптационными процессами фенотипического характера [1,3,11,12]. Эта проблема активно изучается на всех уровнях организации биологических систем, включая гуманитарные и социальные аспекты, и вызывает большой интерес специалистов естественных и общественных наук к вопросам нейробиологических и социальных детерминантов поведения [1,5,6].

В настоящее время наиболее обоснованной считается т.н. “серотониндефицитная концепция” проявления поведения [4,7]. Ее можно спровоцировать или купировать как различными специфическими фармакологическими средствами, так и множеством не-

специфических стрессорных воздействий, связанных с модификацией активности серотонинэргической системы. Исходя из вышеизложенных общих предположений, следует ожидать, что белые и черные крысы отличаются по радиочувствительности.

Целью данного исследования явилось изучение радиочувствительности белых и черных крыс и их нейрохимических, физиологических коррелятов.

**Материал и методы.** Опыты проводились на белых крысах, самцах линии Вистар и черных крысах (*Rattus rattus*) массой тела 250-270 г. Животные размножались и выращивались до нужной кондиции в питомнике Биомедицинского экспериментального центра им. И. Бериташвили и содержались в одинаковых условиях ухода и свободного доступа к пище и воде.

Радиочувствительность оценивали путем количественного анализа и сравнения динамики смертности и средней продолжительности жизни крыс после облучения в различных дозах. В качестве поведенческих критериев сравнения использовались этиологические параметры, определяемые методом «открытого поля» и условно-рефлекторные тесты «активного» и «пассивного» избегания.

**Нейрохимические исследования.** Методом высокочувствительной жидкостной хроматографии определяли общее количественное содержание синаптического и экстраинаптического норадреналина (НА), дофамина (ДФ) и серотонина (5-ОТ) в головном мозге [4].

Условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) у крыс вырабатывали по методу Essman W.B. и Alpern H.P. [9]. Камера, в которой проводились эксперименты, состояла из двух отделений – светлого и темного, которые соединены между собой отверстием размером 5x6 см. Выработка УРПИ осуществлялась следующим образом: в светлое отделение (12x20 см) помещали крысу, которая, заметив отверстие, моментально переходила в темную камеру, пол которой был электрифицирован. Крыса получала одноразовое электрическое раздражение (30 V), которое производили прерывисто, в течение 5 сек. Выработку и сохранение памяти пассивного избегания проверяли через 20 мин, 2 часа, на другой день. При условии, что животное в течение одной минуты не переходило из светлого отделения в темное, выработку УРПИ считали сохраненной.

Общее облучение животных проводили на рентгеновской установке (РУМ-17) с напряжением 230 кВ, силой тока 15 мА, фильтрах 0.5 мм Cu+1.0 мм Al, кожно-фокусном расстоянии – 60 см, мощностью 4,5 Гр/мин, доза: 5,0, 7,0 и 9,0 Гр.

Весь комплекс статистического анализа проводился с использованием программ «MATLAB-6» и «STATISTICA-5».

**Результаты и их обсуждение.** В данной серии опытов испытаны по 15 черных и белых крыс для каждой из следующих доз: тотальное облучение в сублетальных (5 Гр) и летальных (7 и 9 Гр) дозах. Эксперименты выявили, что одноразовое тотальное облучение в дозе 5 Гр у белых крыс вызывает сокращение средней продолжительности жизни, в то время как черные крысы гибнут, в среднем, в течение 90,2±1,1 дней после облучения. Различия статистически достоверны с большой вероятностью. Аналогичная картина наблюдается во всем диапазоне использованных доз (7 и 9 Гр) (рис. 1).

Для определения нейрохимических аспектов радиочувствительности белых и черных крыс изучено количественное распределение норадреналина (НА) и 5-окситриптофана (5-ОТ), а также соотношение между ними у белых и черных крыс. Эксперименты выявили, что у белых крыс количество 5-ОТ в структурах головного мозга статистически достоверно меньше в сравнении с таковыми у черных крыс (таблица 1).

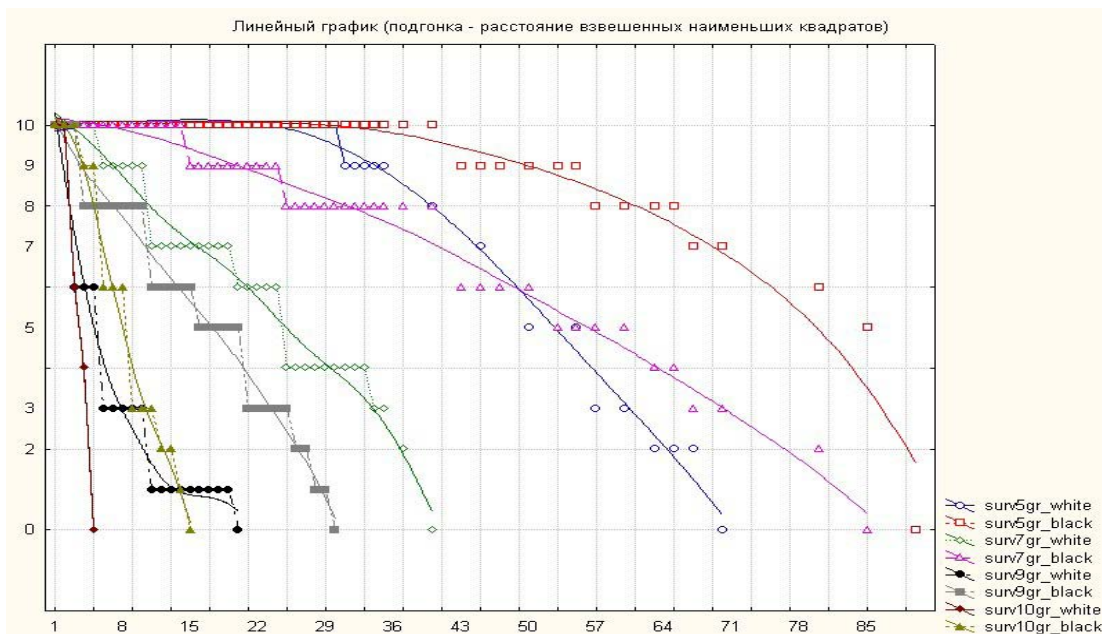


Рис. Тотальное облучение сублетальными и летальными дозами крыс (5, 7 и 9 Гр)



Таблица 1. Распределение биогенных аминов в структурах головного мозга у белых и черных крыс, мкг/г

Биогенные амины	Передняя часть гемисфер		Задняя часть гемисфер		Гиппокамп	
	белые крысы	черные крысы	белые крысы	черные крысы	белые крысы	черные крысы
Норадреналин	0,453±0,01	0,488±0,024	0,368±0,023	0,377±0,016	0,648±0,028	0,612±0,032
	$\Delta_{Б-Ч}$ +7,7%		$\Delta_{А-Б}$ +2,4%		$\Delta_{А-Б}$ -5,6%	
Дофамин	0,405±0,01	0,435±0,011	0,520±0,012	0,574±0,021	0,878±0,025	0,928±0,029
	$\Delta_{А-Б}$ +7,4% P<0,05		$\Delta_{А-Б}$ +10,4% p<0,05			
Серотонин	0,352±0,01	0,429±0,01	0,366±0,019	0,454±0,019	0,554±0,031	0,704±0,017
	$\Delta_{А-Б}$ +17,9% p<0,001		$\Delta_{А-Б}$ +19,4% p<0,001		$\Delta_{А-Б}$ 21,3% p<0,001	

Таблица 2. Содержание сульфгидрильных групп (мкМ/г) ткани (M±m) белых и черных крыс (n=30)

SH-группы	Белые крысы	Черные крысы	Средняя разница
Небелковые сульфгидрильные	1,03±0,123	1,70±0,109	0,67±0,161 p<0,05
Суммарные сульфгидрильные	33,00±1,220	37,16±1,440	4,16±1,151 p<0,05

Известно, что в ослаблении первичных процессов лучевого поражения принимают участие сульфгидрильные группы эндогенных веществ, они входят в активный центр многих ферментов, необходимы для обеспечения нормальной проницаемости клеточных мембран, играют значимую роль в окислительно-восстановительных процессах клетки. Поэтому нами изучено распределение небелковых и суммарных сульфгидрильных групп головного мозга белых и черных крыс. Опыты показали, что содержание небелковых и суммарных сульфгидрильных групп головного мозга у белых крыс ниже, чем у черных. Статистическая обработка полученных данных указывает на достоверность отмеченных различий (таблица 2). Изучена выработка УРПИ у белых и черных крыс в камере Essman-Alpert. Опыты показали, что тотальное облучение в сублетальных и летальных дозах (5, 7 и 9 Гр) действует на формирование и сохранение пассивного избегания у белых крыс, а именно, вызывает у животных затруднения и подавляет выработку реакции пассивного избегания у белых крыс, но не действует на черных (наблюдение УРПИ - 3 месяца).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что у белых крыс метаболизм некоторых эндогенных радиозащитных веществ происходит иначе, чем у черных крыс, и существуют различия в распределении содержания биогенных аминов и небелковых и суммарных сульфгидрильных групп головного мозга. По всей вероятности, эти различия обуславливают, по крайней мере, те механизмы, которые в конечном счете определяют различия в радиочувствительности и поведении УРПИ у белых и черных крыс. Следующие опыты, проведенные в "открытом поле", выявили, что

у белых крыс, примерно, в 2 раза меньше, чем у черных крыс количество транслокаций (26,2±15,4 и 60,29±10,03, соответственно) и ориентировочно-исследовательской активности (9,14±4,07 и 15,08±4,46, соответственно); а также эмоционально-мотивационное поведение в "открытом поле" у белых и черных животных статистически достоверно отличается числом грумингов (2,57±1,82 и 4,25±1,86) и процентом этого времени от общего времени тестирования (0,86±0,73 и 6,17±3,9) и по количеству болюсов (0,42±0,75 и 2±0,85). Вышеизложенное указывает на связь нейроанатомических структур и нейрохимических механизмов с организацией поведения белых и черных крыс, что подтверждается данными исследования содержания, распределения и соотношения ряда биогенных аминов в ключевых нейроанатомических структурах, принимающих участие в организации поведения и распределении тиолов (таблица 3).

Суммируя вышеизложенное, следует заключить, что белые крысы более чувствительны к облучению, чем черные, что, по всей вероятности, связано с различным метаболическим статусом животных. У белых крыс содержание и распределение биогенных аминов в различных структурах головного мозга, тиолов и других биологически активных веществ, принимающих участие в определении индивидуальной радиорезистентности, ниже, чем и объясняется их более высокая радиочувствительность [1-7,10]. Нами предпринята попытка связать эти вопросы с этиологическими и биохимическими особенностями поведения белых и черных крыс. Согласно новейшим данным, мультиорганные поражения, характерные для лучевой болезни, во многом связаны именно с первичным нарушением функции центральной нервной системы,

Таблица 3. Поведение белых и черных крыс в "открытом поле"

Показатели	Средние и std. отклонение		Уилкса лямбда	p-уров. <
	белые крысы	черные крысы		
локомоторная активность (m)	26,2±15,4	60,29±10,03	0.20	0.00089
время локомотор. активн. (s)	36,4±16	71±14,92	0.26	0.02
средн. время локом. активн.	0,82±0,07	0,85±0,07	0.25	0.009
число вертикальн. вставаний	9,14±4,07	15,08±4,46	0.16	0.00005
время вертикальн. вставаний (s)	7.74±6,86	11,8±3,72	0.23	0.004
средн. время вертикальн. вставаний (s)	0,59±0,21	0,8±0,25	0.21	0.001
число грумингов	2,57±1,82	4.25±1,86	0.24	0.007
время грумингов (s)	3,02±3	22.721±17.4	0.26	0.01
средн. вр. грум. (s)	0,86±0,73	6.17±3.9	0.22	0.002
число болюсов	0,42±0,75	2±0,85	0.22	0.002

в том числе - за счет первичных цереброваскулярных расстройств [8,11-13]. Данные, полученные в результате проведенного экспериментального исследования индивидуальной радиорезистентности черных и белых крыс при лучевых поражениях и их поведения в «открытом поле», наряду с другими нейрохимическими параметрами, способствуют изучению радиочувствительности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Граевская Е.Э., Пархоменко И.М., Кудряшов Ю.Б. Роль эндогенных веществ в создании фонда повышенной радиорезистентности. Сообщение 2. О радиозащитном действии серотонина и мексамина на клетки млекопитающих, культивируемых *in vitro*. Радиобиология 1974; 14(1): 74-77.
2. Гончаренко Е.Н, Антонова С.В., Горская Т.Г., Капля С.А., Минеева М.Ф. Роль эндогенных веществ в создании фонда повышенной радиорезистентности. Сообщение 15. Об участии серотонина в формировании радиорезистентности. Радиобиология 1981; 21(4): 588-590.
3. Николаишвили М.М., Иорданишвили Г.С., Муселиани Т.В., Маисурадзе И.Н., Джикия Г.М., Зенаишвили С.И. Радиочувствительность и агрессивное поведение крыс. Международная конференция Физиологические механизмы регуляции деятельности организма. Юбилейная конференция, посвященная 130-летию со дня рождения академика Л.А. Орбели. Ереван: 2008.
4. Николаишвили М.И, Иорданишвили Г.С. Влияние радиации на агрессивное поведение животных и его нейрохимические и физиологические корреляты. Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С.Суйфуллина 2012; 2(73).
5. Briffa M., Weiss A. Animal personality. *Curr Biol.* 2010; 20(21):912-4.
6. Chichinadze K., Lazarashili A., Chichinadze N., Gachechiladze L. Testosterone dynamics during encounter: role of emotional factors. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 2012; 198(7): 485-494.

7. Dobrzyńska M.M., Czajka U. Male-mediated developmental toxicity in mice after 8 weeks' exposure to low doses of X-rays. *Int. J. Radiat. Biology* 2005; 81(11): 793-799.
8. David M., Auclair Y., Cezilly F. Personality predicts social dominance in female zebra finches, *Taeniopygia guttata*, in a feeding context. *Animal Behaviour* 2011; 81(1): 219-224.
9. Essman W.B. Alpern H.P. *Psychol. Rept.* 1964; 14: 731-740.
10. Ennaceur A. One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues. *Behav Brain Res.* 2010; 215(2):244-54.
11. Narayanan S.N., Kumar R.S., Potu B.K., Nayak S., Bhat P.G., Mailankot M. Effect of radiofrequency electromagnetic radiations (RF-EMR) on passive avoidance behaviour and hippocampal morphology in Wistar rats. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2010; 115(2): 91-6.
12. Popova N.K., Naumenko V.S., Plyusnina I.Z., Reduction in 5-HT1A receptor density, 5-HT1A mRNA expression, and functional correlates for 5-HT1A receptors in genetically defined aggressive rats. *J Neurosci Res.* 2005; 80(2):286-92.
13. Ueno M, Imadome K, Iwakawa M, Anzai K, Ikota N, Imai T. Vascular homeostasis regulators, *Edn1* and *Agpt2*, are upregulated as a protective effect of heat-treated zinc yeast in irradiated murine bone marrow. *J Radiat Res.* 2010; 51(5):519-25.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF RADIATION ON SURVIVABILITY, BEHAVIOR AND NEUROCHEMICAL CORRELATES OF RATS

Nikolaishvili M., Iordanishvili G., Chichinadze K., Jikia G., Zenaishvili S.

*I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

The aim of the work was to study the dependence of individual radiosensitivity of white and black rats on radiation. The rats under study were derived from a cross between

black and white rats and called Ratus Ratus-Georgia. Comparative radiosensitivity of white (Wistar) and black rats was studied at a total exposure with sublethal and lethal doses (5, 7 and 9 Gy). Cumulative survival functions of rats, a spectrum of changes in some ethological parameters and content of serotonin and catecholamines in their brain structures were given as criteria of radiosensitivity. Survival rate of black and white rats is connected with changes in the composition and distribution of biogenic amines in the various brain structures, as well as with a decrease of locomotor and orienting-exploratory activity, on the one hand, and with increase of emotionality, stereotyped activity, passive defensive behavior of the rats, on another. Regression coefficients of dependence of survival functions on irradiation doses of black rats were rather higher than those of white rats after irradiation with doses in 5, 7 and 9 Gy. A change in the intensity of mortality with changes in radiation dose per unit depends on the synthesis of serotonin and on the number of sulfhydryl groups, deficiency of which is one of the important factors for white rats. Results of the study allow us to suppose that changes in the radiation sensitivity of rats after irradiation with sublethal and lethal doses are caused by consequences of radiation damage and by activation of the serotonergic system at the process of restitution after radiation injury. On the other hand, a higher radiation sensitivity of white rats in comparison with that of black rats is caused by low content of serotonin, thiols, melanin and other biologically active substances which are endogenous radioprotectors defining individual radioresistance.

**Keywords:** radiation sensitivity in rats, biogenic amines.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ, ПОВЕДЕНИЕ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ КРЫС

**Николаишвили М.И., Иорданишвили Г.С., Чичинадзе К.Н., Джикиа Г.М., Зенаишвили С.И.**

*Биомедицинский экспериментальный центр им. И. Берташвили, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилось изучение зависимости индивидуальной радиочувствительности белых и черных крыс. В данной серии опытов испытаны по 15 черных и белых крыс для каждой из следующих доз: тотальное облучение в сублетальных (5 Гр) и летальных (7 и 9 Гр) дозах. При облучении сублетальными (5 Гр) и летальными (7 и 9 Гр) дозами изучена сравнительная радиочувствительность белых крыс линии Вистар и черных крыс. Радиочувствительность определялась по кумулятивным функциям выживаемости, спектру изменений ряда этологических параметров,

содержанию серотонина и катехоламинов в различных структурах мозга. Выявлено, что выживаемость белых и черных крыс связана с изменениями содержания и распределения биогенных аминов в различных структурах мозга животных, а также с уменьшением локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности с одной стороны, и увеличением эмоциональности и стереотипной активности, с другой. После облучения дозами 5, 7 и 9 Гр коэффициенты регрессии зависимости вида функций выживания от дозы облучения у черных крыс достоверно выше по сравнению с белыми крысами. Изменение интенсивности смертности на единицу изменения дозы облучения зависит от синтеза серотонина и от количества сульфгидрильных групп, дефицит которых является одним из значимых факторов для белых крыс.

Полученные данные позволяют предположить, что после облучения крыс сублетальными и летальными дозами изменение радиочувствительности обусловлено не только последствиями лучевого поражения, но и активацией серотонинэргической системы в процессе реституции после лучевой травмы. С другой стороны, более высокая радиочувствительность белых крыс по сравнению с черным сопряжена с низким содержанием серотонина, тиолов, меланина и некоторых других биологически активных веществ, которые являются эндогенными радиопротекторами, определяющими индивидуальную радиорезистентность и поведение животных.

## რეზიუმე

რადიაციის გავლენა ვირთავების სიცოცხლის ხანგრძლივაზე, ქცევაზე და მათ ნეიროქიმიურ კორელატებზე

მ. ნიკოლაიშვილი, გ. იორდანიშვილი, კ. ჭიჭინაძე, კ. ჯიქია, ს. ზენაიშვილი

ი. ბერიტაშვილის სახ. ბიოსამედიცინო ექსპერიმენტული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ნაშრომში წარმოდგენილია თეთრ და შავ ვირთავებზე ჩატარებული კვლევის შედეგები. შრომის მიზანი იყო თეთრი და შავი ვირთავების ინდივიდუალური რადიომგრძობელობის გარკვევა. შავი ვირთავები გამოყვანილი იყო თეთრი ვისტარის ხაზის ვირთავების შეჯვარებით რუს ვირთავებთან, რომელსაც პირობითათ დაერქვათ Ratus-ratus Georgia.

ცხოველების ზოგადი დასხივება ხდებოდა ლეტალური და სუბლეტალური 5,7 და 9 გრ დოზით. შესწავლებოდა თეთრი და შავი ვირთავების შედარებითი რადიომგრძობელობა, რომელიც ისახულებოდა გადარჩენის კუმულატური ფუნქციით, რიგი ეტოლოგიური პარამეტრების სპექტრის

ცვლილებით, სეროტონინისა და კატექოლამინების რაოდენობის განსაზღვრით ტვინის განსხვავებულ უბნებში. გაირკვა, რომ ცხოველთა გადარჩენა დაკავშირებულია თავის ტვინის სტრუქტურებში ბიოგენური ამინების, რაოდენობრივ განაწილებაზე, ლოკომოტორულ და საორიენტაციო აქტივობის შემცირებაზე და ემოციურობისა და სტერეოტიპული აქტივობის მატებაზე. 5,7 და 9 გრეთ დასხივების დოზასთან დამოკიდებულებით რეგრესიის კოეფიციენტის დამოკიდებულება გად-

არჩენის ფუნქციასთან შავი ფერის ვირთაგვებში სტატისტიკურად ყოველთვის მაღალია-თეთრ ვირთაგვებთან შედარებით. მიღებული შედეგები გვაძლევს საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ სიკვდილიანობის ინტენსიობა დოზის ერთეულის ცვლილებასთან დამოკიდებულია სეროტონინის სინთეზისთან და სულფჰიდრილური ჯგუფების შემცველი ნაერთების ოდენობასთან, რომელთა დეფიციტიც განსაზღვრავს თეთრი ვირთაგვების დაბალ რადიომედეგობას.

---

## THE POSSIBLE USE OF *V. PARAHAEMOLYTICUS*-SPECIFIC BACTERIOPHAGES FOR PREVENTION AND THERAPY OF INFECTIONS CAUSED BY *V. PARAHAEMOLYTICUS*

<sup>1</sup>Tskhvediani A., <sup>1</sup>Khukhunashvili T., <sup>1</sup>Eliashvili T., <sup>1</sup>Tsertsvadze G.,  
<sup>2</sup>Gachechiladze N., <sup>1</sup>Tediashvili M.

<sup>1</sup>G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi;

<sup>2</sup>I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

*Vibrio parahaemolyticus* is the most common non-cholera *Vibrio* species, causing serious gastroenteritis in human [12]. The bacterium gets into the human body mainly through the consumption of undercooked or raw seafood, such as oysters or shellfish [4]. The common symptoms of these infections are diarrhea, abdominal cramps, nausea, vomiting, headache, fever and chills. Another type of *V. parahaemolyticus* related illness is wound infection that can be acquired through exposure of injured skin [15]. Among the main risk groups are water-dock workers, fishermen or oyster shuckers [7].

*V. parahaemolyticus* grows optimally under moderate to high salt concentrations, and is routinely isolated from marine and estuarine waters [13]. Like other vibrios an increase in seawater temperature during the warmer seasons causes the number of *V. parahaemolyticus* bacteria in coastal regions to increase, making humans highly susceptible to exposure and infection. The warm, subtropical climate of Georgia and low- to moderate salinity of the Black Sea coastal waters may provide a favorable environment for growth and spread of *V. parahaemolyticus* bacteria [9].

Antibiotic therapy has been the common strategy to control *V. parahaemolyticus* infection in humans. However, with the growing problem with bacterial antibiotic-resistance, development of alternative therapies becomes more actual [2].

The first use of bacteriophages against gastrointestinal diseases was conducted by Felix D'Herelle for treatment of dysentery, as well as plague and cholera [16]. To date many studies demonstrated that phages as natural and self-amplifying antibacterial means could be used safely and effectively to treat and prevent many common human diseases of bacterial etiology [5,6,17]. Phages active to *V. parahaemolyticus* have described in a number of studies [2,3]. Although no commercial preparation is currently available for treatment of *V. parahaemolyticus* infections.

The aim of the presented work was to characterize *V. parahaemolyticus*-specific bacteriophages by a number of biological properties in relation with possible use for treatment and prevention of food and waterborne gastroenteritis- caused by *V. parahaemolyticus*.

**Materials and methods.** *Bacterial strains:* standard strain of *Vibrio parahaemolyticus* (ATCC # 17802); also 95 environmental isolates of *V. parahaemolyticus*, collected in 2006-2009 from Black Sea water were used for phage propagation and screening of phage activity.

Bacteriophages used in the study were isolated during 2006-2009 from Black Sea and freshwater lakes in Georgia (Lisi lake, Kumisi lake and Tbilisi Sea), also from Mediterranean Sea, Greece.



Concentration of bacteriophages and estimation of phage titer was done by Double Agar Overlay Plaque Assay [1,10].

Lytic activity of phages was determined by spot test on solid media [1; 11]. 5 µl of the phage suspension with titer 108PFU/ml was spotted on the lawn of bacterial culture in log phase. After the incubation at 28°C temperature for 18-24 h the presence of clear zones was registered.

Transmission electron microscopy (TEM) was used to study nucleocapsid ultrastructure of bacteriophages. Samples were prepared on collodium copper grids, negatively contrasted with 2% uranyl acetate, and examined using electron microscopes JEM SX-100 (Jeol, Japan).

Influence of temperature on phages. Phages were resuspended in saline to a final concentration 108 pfu/ml and after exposure to different temperatures (55, 60, 65, 70°C) the number of viable phages was determined by double layer method.

pH-dependence of phages was studied in phage buffer SM (100 mM NaCl, 8 mM MgSO<sub>4</sub>•7H<sub>2</sub>O, 50 mM Tris-HCl (1 M, pH 7.5), 0.002% (w/v) Gelatin) and its modifications with pH adjusted to different values (2-12). Phages with initial concentration 108pfu/ml were exposed to test buffers for 30 and 60 min; and phage titer was determined.

Influence of proteolytic enzymes on phages. Bacteriophages resuspended in saline to a final concentration 108 pfu/ml were treated with 1% pepsin solution and solution of chymotrypsin with different concentrations (0.1- 1%). The tested mixtures were incubated at 37°C for different

time (10 min, 30 min and 60 min) and number of survived phage particles was determined.

Stability of phages was studied in different media and solutions: Luria Bertani broth (LB), Tryptic Soy broth (TSB), Saline, and phosphate buffered saline (PBS). Phages with the initial titer 108 were inoculated in test solutions and kept at the temperature 40°C with periodic (24 hours, 10 days, 2 months) determination of phage viability.

**Results and their discussion.** *Phage host-range.* Thirty-seven *V.parahaemolyticus* phage isolates were used in screening against 95 Georgia isolates of *V. parahaemolyticus* that resulted in 70% of efficacy. Narrow host range (<5% of tested strains) was revealed for a number of phages while some others lead considerably moderate to broad spectrum capable of lysing up to 21% of strains. Several groups of phages demonstrated certain similarity in lytic spectrum. Representatives of these groups (12 phages in total) were characterized by virion morphology, serological properties and DNA restriction profiles [18]. Based on obtained results 5 phages with different but overlapping host range, covering about 62.5% of all *V. parahaemolyticus* strains were selected for the next step of investigation (Table 1). Aiming determination of particular biological properties of these phages, that could be important for their application as antibacterial agents.

TEM studies of 5 selected *V. parahemolyticus* –specific phages revealed the morphology consistent with the Myoviridae family of viruses, with an icosahedral hexagonal head and a contractile long tail. The head diameter ranged from 40 to 80 nm and tail lengths from 80 to 150 nm. The morphological parameters of studied phages are presented in Table 2 and Fig. 1.

Table 1. Lytic activity of selected phages specific to *V.parahaemolyticus*

Phages	Number(%) of sensitive strains of <i>V.parahaemolyticus</i>
Vpa ch2s	19 (12.03%)
Vpa 19KP	2 (1.27%)
Vpa 26	33 (20.89%)
Vpa G40	13 (8.23%)
Vpa A11	22 (13.92%)
Total 5 phages	60 (62.5%)

Table 2. Morphological parameters of selected *V.parahaemolyticus*- specific phages

Phages	Family	Head diameter (nm)	Tail width (nm)	Tail length(nm)
Vpa ch2s	Myoviridae	60±2	16±1	120±2
Vpa 19KP	Myoviridae	60±2	20±1	135±2
Vpa 26	Myoviridae	50±1	17±1	112±1
Vpa G40	Myoviridae	66±1	20±2	92±1
Vpa A11	Myoviridae	80±2	12±2	97±1

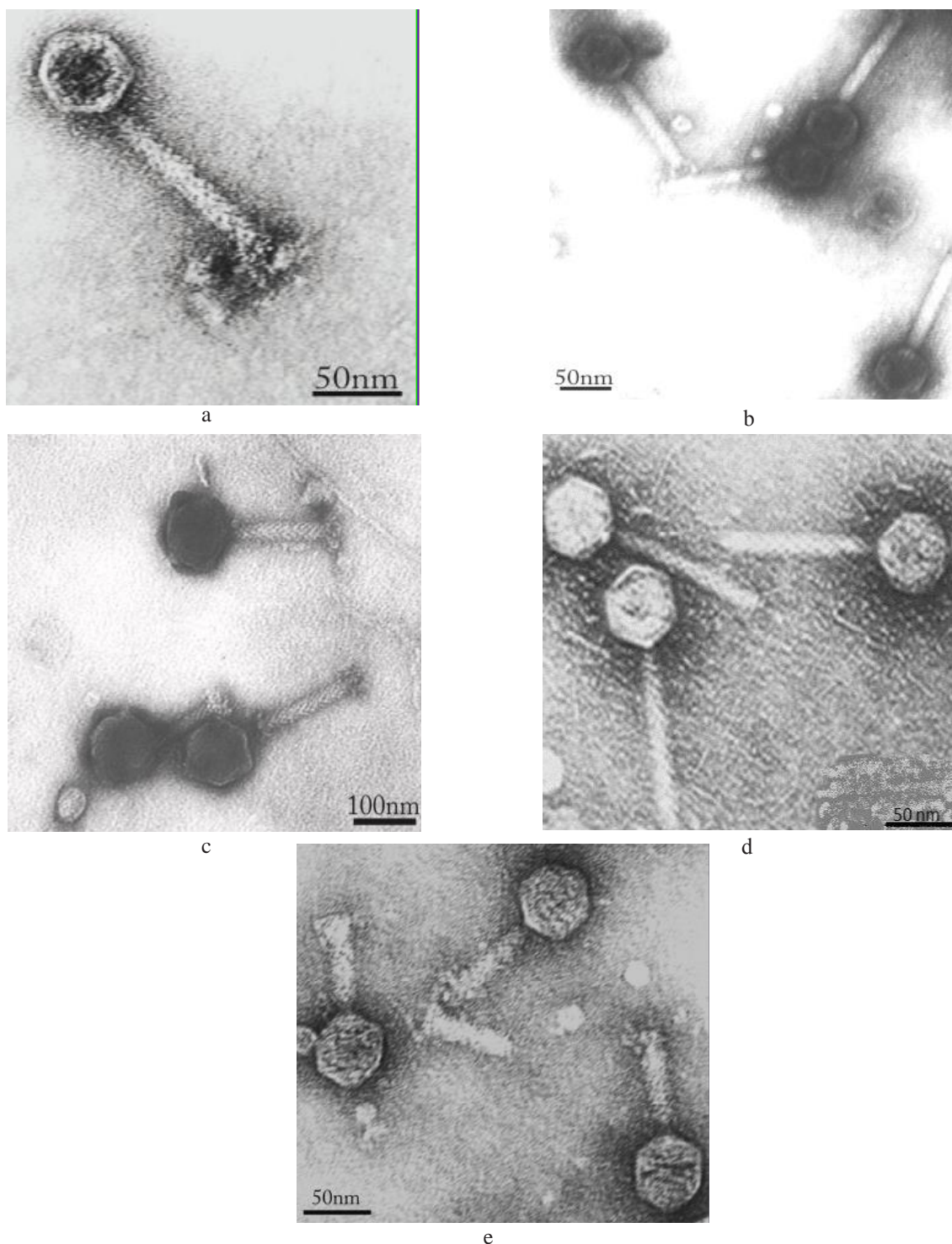


Fig. 1. Virion morphology of selected *V. parahaemolyticus*- specific phages  
a - Vpa 26; b - Vpa 19KP; c - Vpa A11; d - Vpa ch2s; e - Vpa G40

The same 5 bacteriophages were characterized by sensitivity to a number of environmental factors such as temperature, pH, ionic strength etc. The main focus in this paper was done on susceptibility to conditions miming those in the human body.

*Influence of pH on phages.* It's known that optimal pH for growth of various phages ranges between 7.0-7.4 [8] while the pH in the human digestive tract varies greatly ranging

from 1.5 in the lower portion of stomach and 8.5 in the duodenum. Our studies showed that *V. parahaemolyticus* phages were more resistant to alkaline, than acidic pH (Fig. 2). Even more, viability of some phages (e.g. Vpa 19K.P) was supported by alkaline pH. Most of *V. parahaemolyticus* phages were quite resistant at the pH 4. Their viability was rapidly decreasing at pH2. Exception showing phage Vpa A11 appeared to be considerably less affected with extremely low pH (decrease of viability only by 2,5 log).

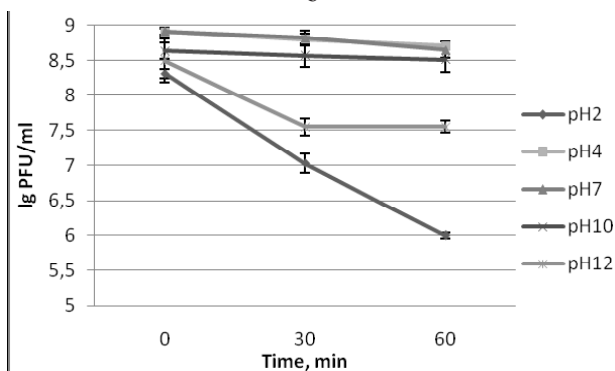
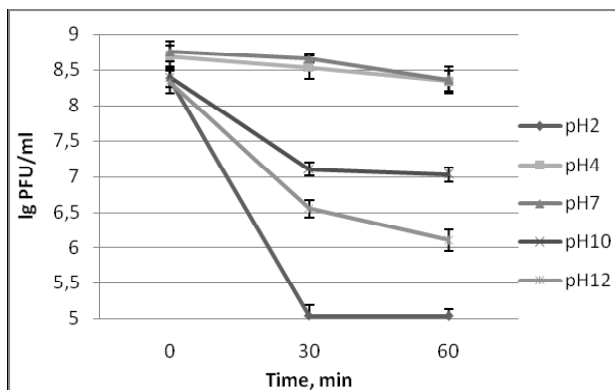
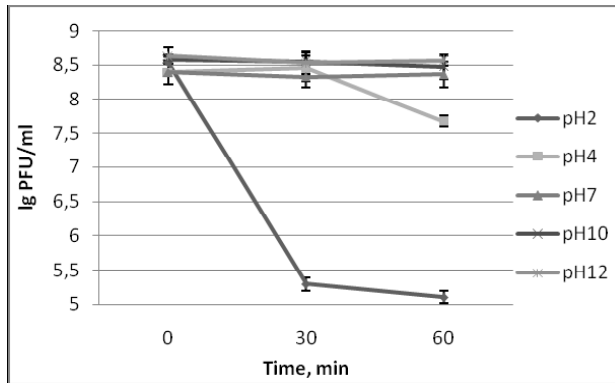


Fig. 2. Influence of pH on viability of *V. parahaemolyticus* specific bacteriophages  
a - Vpa 19KP; b - Vpa G40; c - Vpa A11

Estimation of influence of proteolytic digestive enzymes can be another challenge for *V. parahaemolyticus*- specific bacteriophages. Activity of proteolytic enzymes, such as pepsin, trypsin and chymotrypsin was studied. The digestive power of pepsin is greatest at the acidity of normal gastric juice (pH1.5-2.5). Chymotrypsin, an enzymatic component of pancreatic juice performs the breakdown of proteins and polypeptides proteolysis. In practical medicine it is administered per os to restore the enzymatic digestion of food, also applied topically to reduce redness and swelling associated with abscesses, ulcers, traumatic injuries or post-surgery complication [14].

In our studies all 5 tested *V. parahaemolyticus* phages showed sensitivity to pepsin solution, leading to decrease phage titer by >2 log almost immediately after inoculation. This was in agreement with the results of our studies on pH-susceptibility of phages, since the pepsin solution has pH 1-1.5 and our studies also demonstrated significant reduction of viable phage particles at the pH 2.

Interestingly influence of chymotrypsin on *V. parahaemolyticus* phages appeared to be less efficient. Various concentrations of chymotrypsin and different time exposure (10 min, 30 min, 60 min) didn't cause considerable changes in phage titer. Only up to 1 log decrease was registered for all phages at the 1% enzyme concentration and 60 min of exposure.

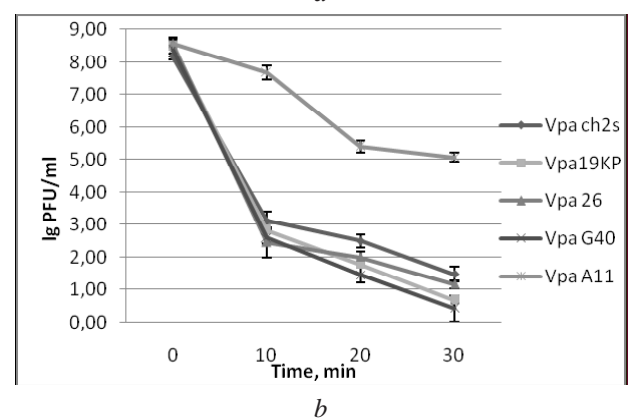
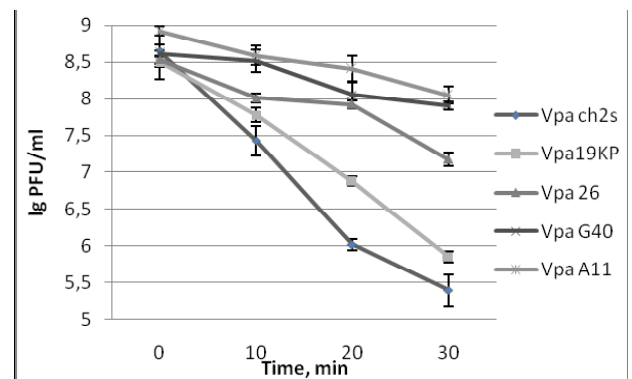


Fig. 3. Thermal inactivation of *V. parahaemolyticus* specific bacteriophages at: a - 55°C; b - 70°C

Influence of temperature on *V. parahaemolyticus* bacteriophages. The results from different studies [19] had shown that optimal growth condition for *V. parahaemolyticus* is 37°C that's in the range of normal temperature (36-37°C) of the human. Our studies conducted in order to assess influence of elevated temperature on Vpa phage survival showed, that phages are much more resistant to temperature changes, than their host-bacteria. During temperature increase *V. parahaemolyticus* phages maintain their viability for different times (10 to 20 minutes), although some difference between individual bacteriophages was observed. Results obtained for phage viability were in a certain correlation with the thermal resistance of their host-bacteria. For example, phage Vpa A11 and its host strain *V. parahaemolyticus* 974

Table 3. Stability of phages in different media and solutions

Storage time	Phages	PBS	SM-Buffer	Saline	LB-broth
0 hours	Vpa ch2s	2,5x10 <sup>8</sup>	2,6x10 <sup>8</sup>	2,2x10 <sup>8</sup>	2,5x10 <sup>8</sup>
	Vpa A11	2x10 <sup>8</sup>	2x10 <sup>8</sup>	2x10 <sup>8</sup>	2x10 <sup>8</sup>
24 hours	Vpa ch2s	2,5x10 <sup>8</sup>	2,5x10 <sup>8</sup>	2x10 <sup>8</sup>	2,4x10 <sup>8</sup>
	Vpa A11	2x10 <sup>8</sup>	2x10 <sup>8</sup>	2x10 <sup>8</sup>	2x10 <sup>8</sup>
10 days	Vpa ch2s	2,4x10 <sup>8</sup>	2x10 <sup>8</sup>	8,8x10 <sup>7</sup>	1,2x10 <sup>8</sup>
	Vpa A11	2x10 <sup>8</sup>	1x10 <sup>8</sup>	1,5x10 <sup>8</sup>	1,4x10 <sup>8</sup>
2 months	Vpa ch2s	2,2x10 <sup>8</sup>	8x10 <sup>7</sup>	7,5x10 <sup>7</sup>	6x10 <sup>7</sup>
	1,4x10 <sup>8</sup>	8x10 <sup>7</sup>	9x10 <sup>7</sup>	6,6x10 <sup>7</sup>	7,2x10 <sup>7</sup>
6 months	Vpa ch2s	5x10 <sup>7</sup>	4,5x10 <sup>7</sup>	4,4x10 <sup>7</sup>	1,5x10 <sup>7</sup>
	Vpa A11	6,5x10 <sup>7</sup>	7,2x10 <sup>7</sup>	6,5x10 <sup>7</sup>	4,2x10 <sup>7</sup>

\*- average of three measurements

appeared to be less sensitive to high temperature, than other Vpa phages and their host bacteria.

*Stability of V.parahaemolyticus phages in different solutions.* Series of experiments on phage stability in different media and solutions were done on the model of two *V.parahaemolyticus*-specific phages Vpa ch2s and Vpa A11 (Table 3). Although these two phages expressed different characteristics, they both showed long term persistence in saline, different buffers and rich media such as LB-broth without significant loss of infectivity. This characteristic is important for therapeutic products during their storage.

Summarizing the obtained results we can conclude that *V.parahaemolyticus* specific bacteriophages can be used for preparation of therapeutic phage cocktails based on their characteristics: i) different overlapping lytic spectrum, ii) high resistance to various physical factors such as elevated temperature and pH values of digestive tract, iii) stability of bacteriophage suspensions in different solutions. At the same time the study of influence of different enzymes showed the possibility to use *V.parahaemolyticus* phages in combination with chymotrypsin for treatment wound infections, specifically water-exposed wound infections contaminated with *V.parahaemolyticus*. As for use of phages for gastroenteritis treatment, based on negative effect of pepsin as well as of acidic pH on phage viability, it would be reasonable to use alkaline solution (e.g. 0.01% sodium carbonate) before phage administration to neutralize acidic pH of gastric juice.

## REFERENCES

1. Габрилович И.М. Основы бактериофагии. Минск: «Вимеймая школа»; 1973: 47-60.
2. Alagappan K.M., Deivasigamani B., Somasundaram S. T., Kumaran S., Occurrence of *Vibrio parahaemolyticus* and Its Specific Phages from Shrimp Ponds in East Coast of India, *Current Microbiology* 2010; 61(4): 235-240.

3. Baross J.A., Liston J., Morita R.Y., Incidence of *Vibrio parahaemolyticus* Bacteriophages and Other *Vibrio* Bacteriophages in Marine Samples, *Appl Environ Microbiol.* 1978; 36(3): 492-499.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of *Vibrio parahaemolyticus* infection associated with eating raw oysters or clams harvested from Long Island Sound, Connecticut, New Jersey, and New York, 1998. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:48-51.
5. Chanishvili N, Sharp RA, Literature Review of the Practical Application of Bacteriophage Research. *Eliava Inst. of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi, Georgia: 2009.*
6. Chanishvili N.Chanishvili T., Tediashvili M., Barrow P.A. Phages and their application against drug-resistant bacteria. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2001; 76:689-699.
7. Hlady, W. Gary and Klontz Karl C. The epidemiology of *Vibrio* infections in Florida 1981-1993. *J. Infect. Dis.* 1996.173: 1176-83.
8. Kłak M, Międzybrodzki R, Bubak B, Jończyk E, Weber-Dąbrowska B, Górski A. Studies on the gastrointestinal transit and blood penetration of a therapeutic staphylococcal bacteriophage. Abstract no.209, First International Cong. Viruses of Microbes, Paris: 2010.
9. Kokashvili T., Whitehouse C.A., Tskhvediani A., Grim C.J., Mitaishvili N., Janelidze N., Jaiani E., Haley B., Elbakidze T., Eliashvili T., Tediashvili M., Huq A., Colwell R.R, Population dynamics of clinically important halophilic vibrios from marine and freshwater environments of the temperate subtropical region of South Caucasus, Paper in preparation.
10. Kropinski A.M., Mazzocco A., Waddell T.E., Lingohr E., Johnson R. P., Enumeration of Bacteriophages by Double Agar Overlay Plaque Assay, *Martha R.T. Clokie, Andrew M. Kropinski; Bacteriophages: Methods and Protocols, Volume 1: Isolation, Characterization, and Interactions, Volume: 501; 2008: 69-76.*
11. Kutter E. Phage Host Range and Efficiency of Plating; *Martha R.T. Clokie, Andrew M. Kropinski; Bacteriophages: Methods and Protocols, Volume 1: Isolation, Characterization and Interactions; Vol. 501; 2008: 141-149.*



12. Morris J, Black R. Cholera and other vibrioses in the United States. *N Engl J Med.* 1985; 312:343-50.
13. Daniels N.A., MacKinnon L., Bishop R., Ray S., Hammond R.M., Thompson Sh., Wilson S., Bean N.H., Griffin P.M., Slutsker L. *Vibrio parahaemolyticus* Infections in the United States 1973–1998, *The Journal of Infectious Diseases* 2000; 181(5): 1661-1666.
14. Petsko G., Dagmar R. *Protein Structure and Function.* Oxford: Oxford University Press: 2009; 78–79.
15. Ryan K.J., Ray C.G. *Sherris Medical Microbiology.* 4th ed. Mc. Graw Hill: 2004.
16. Sarkar B.L., *Cholerae Bacteriophages Revisited.* *ICMR Bulletin* 2002; 32(4).
17. Sulakvelidze A., Kutter E. Bacteriophage therapy in humans; *Bacteriophages – Biology and Applications* 2005; 381–436.
18. Tskhvediani A., Kokashvili T., Janelidze N., Lashkhi N., Khukhunashvili T., Eliashvili T., Tsertsvadze G., Tediashvili M., *V.parahaemolyticus* bacteriophages: Relationship to Bacterial Ecology and Diversity, « Viruses of Microbes», 2010.
19. Yang Z.Q., Jiao X.A., Li P., Pan Z.M., Huang J.L., Gu R.X., Fang W.M., Chao, G.X. Predictive model of *Vibrio parahaemolyticus* growth and survival on salmon meat as a function of temperature. *Food Microbiol.* 2009; 26: 606–614.

## SUMMARY

### THE POSSIBLE USE OF *V. PARAHAEMOLYTICUS* – SPECIFIC BACTERIOPHAGES FOR PREVENTION AND THERAPY OF INFECTIONS CAUSED BY *V. PARAHAEMOLYTICUS*

<sup>1</sup>Tskhvediani A., <sup>1</sup>Khukhunashvili T., <sup>1</sup>Eliashvili T., <sup>1</sup>Tsertsvadze G., <sup>2</sup>Gachechiladze N., <sup>1</sup>Tediashvili M.

<sup>1</sup>G. Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi; <sup>2</sup>I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

*Vibrio parahaemolyticus* is the most common halophilic *Vibrio* species causing serious gastroenteritis in humans. The main source of infection is consumption of undercooked or raw seafood or exposure to contaminated water. The monitoring conducted in 2006-2008 demonstrated that warm, subtropical climate and low- to moderate salinity of water in the Black Sea coastal zone provides a favorable environment for growth and spread of *V. parahaemolyticus* bacteria.

Antibiotics are commonly applied for control *V.parahaemolyticus* infections in humans. However, with the growing problem with bacterial antibiotic-resistance search for alternative biological anti-infectives, such as bacteriophages, becomes more actual.

The aim of the presented work was characterization of *V.parahaemolyticus*– specific bacteriophages in relation with their possible use for treatment and prevention of food and waterborne gastroenteritis in humans infected with *V.parahaemolyticus*.

69 bacteriophages specific to *V.parahaemolyticus* were isolated from different water sources and 5 of them were characterized according to their virion morphology, host-range, temperature and pH dependence. Stability of phages in different media and solutions, also susceptibility to action of a number of protolithic enzymes was studied as well. Obtained results showed that studied bacteriophages can be used for preparation of phage mixture as a potential therapeutic preparation against *V.parahaemolyticus* associated infections.

**Keywords:** *Vibrio*, infection, bacteriophage.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕЦИФИЧНЫХ К *V.ПАРАНАЕМОЛЫТИКУС* БАКТЕРИОФАГОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *V.ПАРАНАЕМОЛЫТИКУС*

<sup>1</sup>Цхведиани А.Д., <sup>1</sup>Хухунашвили Т.Д., <sup>1</sup>Елиашвили Т.Д., <sup>1</sup>Церцвадзе Г.Ш., <sup>2</sup>Гачечиладзе Н.Г., <sup>1</sup>Тедиашвили М.И.

<sup>1</sup>Институт бактериофагов, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава, Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

*Vibrio parahaemolyticus* является самым распространенным галофильным вибрионом, вызывающим серьезные гастроэнтериты. Основным источником инфекции являются недоваренные или сырые морепродукты и контакт с загрязненной водой. Мониторинг, проведенный в 2006-2009 гг. выявил, что теплый, субтропический климат и низкая до умеренной солености вода в прибрежной зоне Черного моря обеспечивает благоприятную среду для размножения и распространения *V. parahaemolyticus*. Антибиотики обычно применяются для контроля инфекций, вызванных *V.parahaemolyticus*. В связи с нарастающей проблемой антибиотико-устойчивости поиск альтернативных биологических противомикробных средств, таких как бактериофаги, становится более актуальным.

Целью исследования явилось определение возможности применения специфичных к *V.parahaemolyticus* бактериофагов для профилактики и лечения инфекций, вызванных *V.parahaemolyticus*.

Из различных источников воды было выделено 69 бактериофагов, специфичных к *V.parahaemolyticus*. Пять из них были характеризованы в соответствии с морфологией вириона, спектра активности, зависимости от температуры и pH. Изучены стабильность фагов в различных средах и растворах и влияние на них протеолитических ферментов. Результаты исследования выявили, что изучаемые бактериофаги могут быть использованы для приготовления фаговых препаратов в качестве потенциального терапевтического средства против инфекций, вызванных *V.parahaemolyticus*.

#### რეზიუმე

*V.parahaemolyticus*-ის მიმართ სპეციფიკური ბაქტერიოფაგების გამოყენება *V.parahaemolyticus*-ით გამოწვეული ინფექციების სამკურნალოდ და პროფილაქტიკისთვის

<sup>1</sup>ა. ცხვედიანი, <sup>1</sup>თ. ხუხუნაშვილი, <sup>1</sup>თ. ელიაშვილი, <sup>1</sup>გ. ცერცვაძე, <sup>2</sup>ნ. გაჩეჩილაძე, <sup>1</sup>მ. თედიაშვილი

<sup>1</sup>გ.ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი; <sup>2</sup>ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

*Vibrio parahaemolyticus* კალფილური ვიბრიონია, რომელიც ხშირად იწვევს გასტროენტერიტებს. ინფექციის წყაროს წარმოადგენს უმი ან ცუდად დამუშავებული ზღვის პროდუქტები ან დაბინძურებული წყალი. 2006-2008 წლებში ჩატარებულმა მონიტორინგმა აჩვენა, რომ შავი ზღვის სანაპირო ზონის თბილი და სუბტროპი-

კული კლიმატი და ზღვის წყლის საშუალო მარილიანობა ხელსაყრელ გარემოს ქმნის *Vibrio parahaemolyticus*-ის ზრდისა და გავრცელებისთვის.

*V.parahaemolyticus*-ით გამოწვეული ინფექციების სამკურნალოდ, ჩვეულებრივ, ანტიბიოტიკები გამოიყენება. თუმცა, ანტიბიოტიკორეზისტენტობის ზრდასთან ერთად, დღითიდღე აქტუალური ხდება კვლევები ალტერნატიული, ინფექციის საწინააღმდეგო ბიოლოგიური საშუალებების, მათ შორის - ბაქტერიოფაგების ძიების მიმართულებით.

წარმოდგენილი კვლევის მიზანი იყო *V.parahaemolyticus*-ის მიმართ სპეციფიკური ბაქტერიოფაგების შესწავლა მათი გამოყენებისთვის *V.parahaemolyticus*-ით გამოწვეული საკვების და წყლისმიერი გასტროენტერიტების სამკურნალოდ.

წყლიანი გარემოდან გამოყოფილ იქნა *V.parahaemolyticus*-ის მიმართ სპეციფიკური 69 ბაქტერიოფაგი. შერჩეული 5 ფაგი დახასიათდა ვირიონის მორფოლოგიის, ლიზისური მოქმედების სპექტრის, ტემპერატურასა და pH-ზე დამოკიდებულების გათვალისწინებით. შესწავლილ იქნა, აგრეთვე, მათი სტაბილობა სხვადასხვა არეში და მგრძობელობა ზოგიერთი პროტეოლიზური ფერმენტის მიმართ. მიღებული შედეგები უფლებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ბაქტერიოფაგები შეიძლება გამოყენებულ იქნას *V.parahaemolyticus*-თან ასოცირებული ინფექციების საწინააღმდეგო თერაპიული მნიშვნელობის მქონე ფაგური კოქტეილის მოსამზადებლად.

## ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАДЗЕМНЫХ И ПОДЗЕМНЫХ ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНОВ СТАЛЬНИКА ПОЛЕВОГО – *ONONIS ARVENSIS L.*, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Сичинава М.Б., Мchedлидзе К.З., Чурадзе М.В., Алания М.Д., Анели Дж.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет,  
Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Род *Ononis L.* объединяет около 75 видов, произрастающих, в основном, на территориях Средиземноморья, северной и центральной части Европы, Малой Азии. В Грузии встречаются 3 вида *Ononis L.* [7-9].

*Ononis arvensis L.* - стальник полевой, стальник пашенный - многолетнее травянистое растение высотой 30-60 см с коротким темно-бурым многоглавым корневищем и длинным стержневым деревянистым

корнем. Стебли колючие, прямые, ветвистые, реже восходящие, у основания древеснеющие, опушенные простыми оттопыренными и железистыми волосками. Листья очередные, черешковые, нижние и средние тройчатые, верхние - простые. Цветки расположены по два в пазухах листьев, на коротких цветоножках; на концах стеблей и боковых ветвях они образуют густые колосовидные, обильно цветущие розовато-белыми цветками соцветия. Плод широкояйцевидный, железисто опушенный, боб около 7 мм длины, 5 мм ширины, с двумя-четырьмя мелкобугорчатыми семенами. Цветет в июле-августе, предпочитает влажные местообитания; произрастает одиночно или зарослями на лугах, среди кустарников, на лесных опушках и полянах, на склонах гор до среднегорного пояса. Распространен по всей Грузии. Для медицинских целей заготавливают корневища и корни осенью [9].

Растения рода *Ononis* издавна применяются как диуретические и камневыводящие средства. Имеются данные о его гепатопротекторном и антиоксидантном действиях. Известный препарат флаванабол, содержащий сумму изофлавоноидов, получен из корней стальника полевого, который применяется в качестве анаболического средства нестероидной природы [4]. Настой корней используют как камневыводящее, слабительное, кровоостанавливающее средство. Основными действующими веществами являются фенолокислоты, флавоноиды, тритерпеновые спирты, изофлавоны [2,9,10].

Целью исследования явилось изучение химического состава и микроструктурных особенностей вегетативных органов *Ononis arvensis* L. сем. *Leguminosae* L.

**Материал и методы.** Стальник полевой был собран летом 2012-13 гг в окрестностях г.Тбилиси, в поселке Табахмела. Объектами химического анализа были отдельные органы растения. Анализы проводились с применением современных методов исследования- экстракция, хроматография, разделение и очистка, определение физико-химических свойств и спектральный анализ (УФ-, ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ - и масс- спектроскопия). Срезы анатомических препаратов готовились со среднего яруса надземных органов растения и центральной зоны корневой системы. Препараты изготавливали от руки на живом материале, окрашивали в слабом растворе сафранина в течение 24 часов, затем помещали на предметное стекло в каплю глицерина и просматривали в световом (Carl Zeiss, Jeneval) и стереоскопическом (МВС-2) микроскопах. Фотоматериал фиксировали цифровым фотоаппаратом (Canon Digital IXVS 75) и обрабатывали в компьютерной программе "Adobe Photoshop 2007".

**Результаты и их обсуждение.** Результаты анализа показали, что *Ononis arvensis*, произрастающий в Грузии, богат флавоноидами, изофлавонами и тритерпеновыми

спиртами [4]. В надземных частях содержание тритерпенового спирта  $\alpha$ -оноцерина значительно ниже (0,1%) [6], чем в корнях (0,3%).

В результате химического изучения спирто-водного экстракта надземных органов растения выделен и идентифицирован -  $\alpha$ -оноцерин, ононин, формонетин, даидзеин и даидзин [6]. В процессе выделения этих соединений были получены фракции, содержащие вещества, флюоресцирующие зеленовато-голубым светом, интенсивность которого усиливалась при добавлении щелочи. Колоночным хроматографированием этих фракции выделили 2 индивидуальных соединения (вещества 1,2).

Вещество 1 представляет собой бесцветные игольчатые кристаллы, растворимые в этаноле, ацетоне, хлороформе, нерастворимые в этиловом эфире. т.пл.196-198°C в смеси вода-спирт; 208-206°C в метаноле; формула вещества -  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$ ; молекул. масса - 192.10; УФ-спектре,  $\lambda_{\text{max}}$ , этанол, нм: 310, 255, 385; ИК спектр,  $\nu_{\text{max}}$ , КВг,  $\text{cm}^{-1}$ ; 1735 (C=O), 2990 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 1620 (C=C)ароматическое кольцо. Ацетатпроизводное плавится при 175-177°C и идентично ацетату скополетина.

В результате анализа полученных данных и в сравнении с достоверным образцом скополетина вещество 1 охарактеризовано как 6-метокси-7-гидрокси-кумарин, т.е. скополетин [1].

Вещество 2 представляет собой бесцветные игольчатые кристаллы, растворимые в водно-спиртовом растворе, спирте, формула -  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$ ; т.пл.218-220°C с зеленовато-голубой, флюоресценцией, что указывает на его кумариновую природу. Инфракрасный спектр,  $\nu_{\text{max}}$ , КВг,  $\text{cm}^{-1}$ ; 1730 (C=O), 2992 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 1620 (C=C), 3200-3300 (ОН).

Вещество 2 2% раствором  $\text{H}_2\text{SO}_4$  гидролизует на агликон - с т.пл.197-199°C, который соответствует скополетину, а в углеводной части гидролизата обнаруживается D-глюкоза. В сравнении с достоверным образцом скополина и результатами Б\Х анализа, вещество 2 охарактеризовано как скополетин -7-O- $\beta$ -D-глюкопиранозид или скополин [1].

Анализ микроструктурного строения частей растения показал следующее: корневая система стальника полевого характеризуется мощной пробковой тканью, которая интенсивно обновляется клетками перидермы. Структура феллогена (пробковый камбий) крупная, состоит из 6-, 7-, иногда 8-слойной ткани плотно, упорядоченно прилегающих тонкостенных тангетально вытянутых клеток. Феллоген формирует также феллодерму, которая представлена тонкостенными, слабо угловатыми клетками неодинакового размера. Нижний слой перидермы (феллодерма) граничит с паренхимой



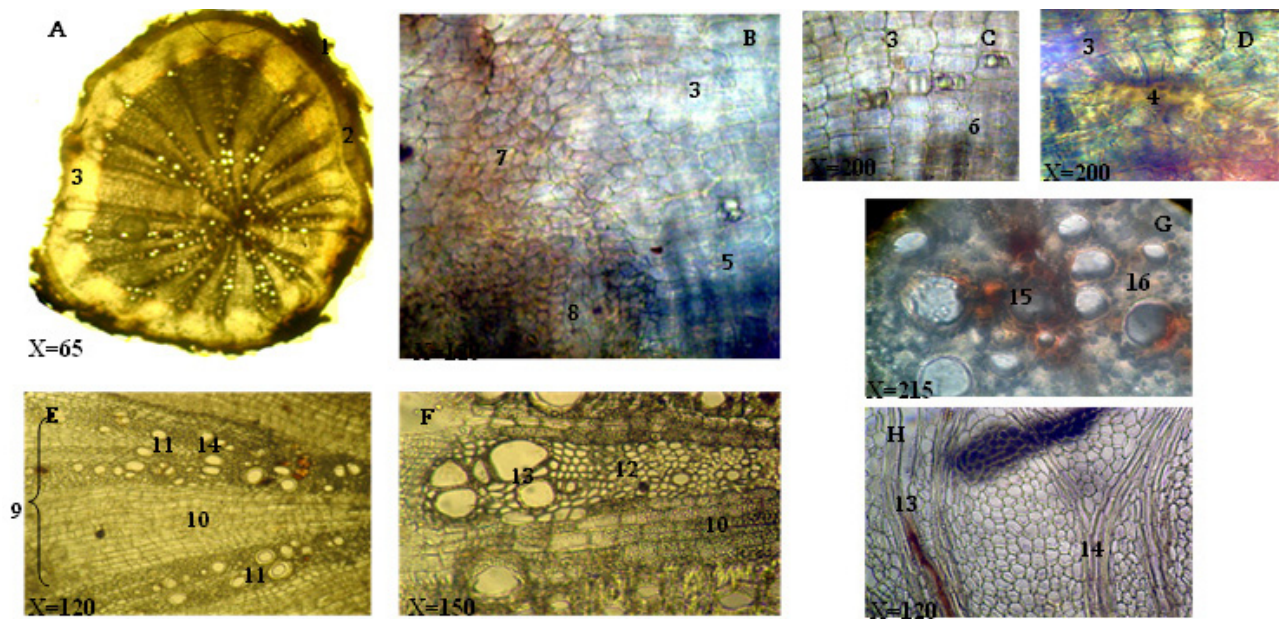


Рис. 1. Микроструктурные особенности корня стальника полевого

А. Фрагмент поперечного среза корня; В,С,Д. Структурные элементы паренхимы коры; Е,Ф. Структурные элементы центрального цилиндра корня; Г. Структурные элементы первичной проводящей ткани корня; Н. Структурные элементы вторичной древесины на продольном срезе корня  
1. Пробка; 2. Перидерма; 3. Паренхима коры; 4. Склеренхимные клетки; 5. Друза; 6. Кристаллы; 7. Луб; 8. Камбий; 9. Вторичная проводящая система; 10. Сложные радиальные лучи; 11. Вторичная древесина; 12. Либриформ древесины; 13. Сетчатые сосуды древесины; 14. Спирально-кольчатые сосуды древесины; 15. Первичная древесина корня; 16. Первичный либриформ

вторичной коры корня. При исследовании ее структуры отмечаются клетки многообразной формы и размеров с несимметрично угловатыми стенками. В паренхиме коры рассеяны склеренхимные клетки. Клеточные элементы заполнены крахмальными зернами, обнаруживаются одиночные кристаллы оксалата кальция - друзы и кристаллы ромбовидной формы.

В центральном цилиндре корня радиально расположена вторичная проводящая ткань и сложные радиальные лучи, заметны глубокие неравномерные тяжи проводящей системы. В зоне сердцевины радиально располагаются элементы первичной древесины и луба. Во вторичной древесине отчетливо дифференцированы либриформ, проводящие элементы сетчатых и спирально-кольчатых сосудов. Объем радиальных лучей основного корня неоднороден - отмечены 4-, 18- и 22-рядные радиальные лучи; клеточная структура заполнена запасными крахмальными зернами (рис. 1).

Побег стальника полевого в поперечном сечении овальной формы, интенсивно опушен – отмечены трихомы разнообразного строения: простые, многоклеточные и сложные железистые волоски со сферической головкой. На эпидермисе побега выделяются волоски весьма необычной формы, не встречающиеся во всем известном многообразии трихом - сросшиеся два соседних волоска образуют многоклеточный конический волосок, опирающийся на две ножки.

Побеги покрыты однослойным эпидермисом из толстостенных, тангентально вытянутых клеток. Кутикула рыхлая. На поперечном срезе побега фиксируются замыкающие клетки и поверхностно лежащий в покровной ткани устьичный аппарат. С покровной тканью побега граничит 1- или 2-рядная ткань пластинчатой колленхимы.

Структура паренхимы коры плотная, характеризуется клетками овальной формы, их размеры увеличиваются в центробежном направлении; лубяные волокна расположены полукольцом вдоль центрального цилиндра. Луб и 3-4-слойный камбий центрального цилиндра граничат с древесиной. В либриформе древесины сформированы сосуды со спиральным и спирально-кольчатым утолщением стенок. Центральный цилиндр проводящей системы побегов стальника полевого мощный, граничит с перимедулярной тканью; размеры клеток увеличиваются от периферии в глубину сердцевины; паренхима отличается округлыми, утолщенными слабо угловатыми плотно прилегающими друг к другу клетками, в их структуре наблюдается кристаллический песок (рис. 2).

В эпидермисе побега клетки расположены строчно упорядоченными рядами. Основоположные клетки отличаются наличием замыкающих клеток и идиобластов, устьичный аппарат чечевицевидный [2], размещен хаотически, сателлитные клетки трисектные, по форме изоцитного строения (рис. 3).



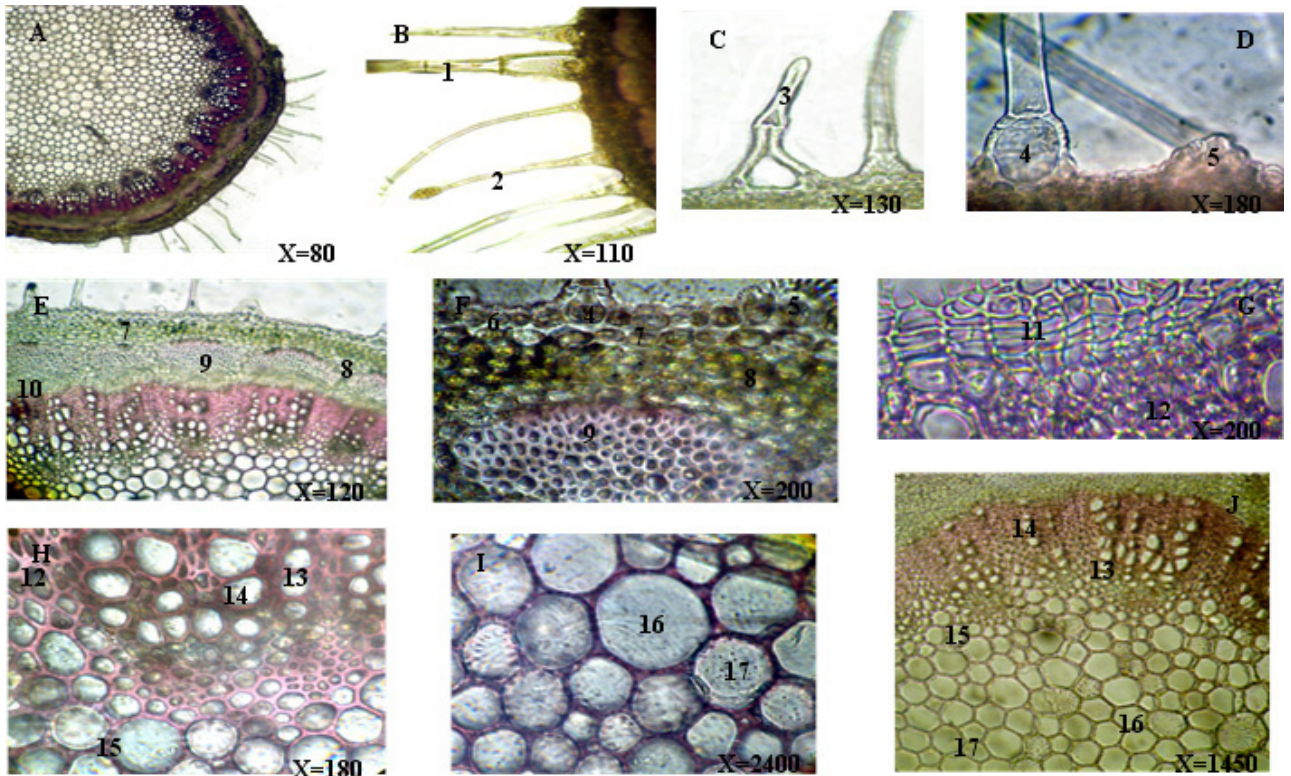


Рис. 2. Микроструктурные особенности побега стальника полевого

- A. Поперечный срез побега; B,C,D. Трихомы побега; E. Панорама структурных элементов паренхимы побега; F. Паренхима коры; G,H,I,J. Фрагменты структурных элементов центрального цилиндра побега.  
1. Простой многоклеточный трихом; 2. Железистый трихом со сферической головкой; 3. Необычный трихом на двух ножках; 4. Ножка трихома; 5. Замыкающие клетки эпидермиса; 6. Эпидермис; 7. Пластинчатая колленхима; 8. Паренхима коры; 9. Лубяное волокно; 10. Луб; 11. Камбий; 12. Либриформ древесины; 13. Спиральные сосуды; 14. Спирально-кольчатые сосуды; 15. Перимедулярная ткань; 16. Паренхима центрального цилиндра; 17. Кристаллический песок

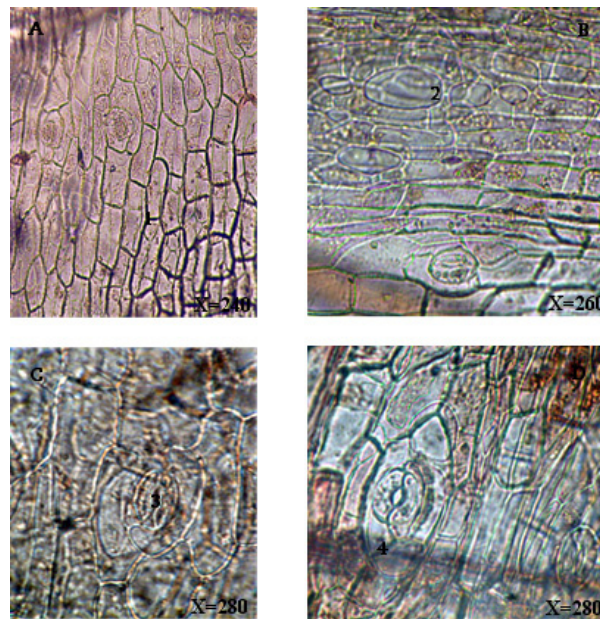


Рис. 3. Микроструктурные особенности эпидермиса побега стальника полевого

- A. Панорама эпидермиса побега; B. Расположение замыкающих клеток; C,D. Устьичный аппарат.  
1. Строчные основоположные клетки прямостенного клана эпидермиса побега; 2. Замыкающие клетки; 3,4. Чечевицевидные устьица с сателлитными трисектными клетками изоцитной формы

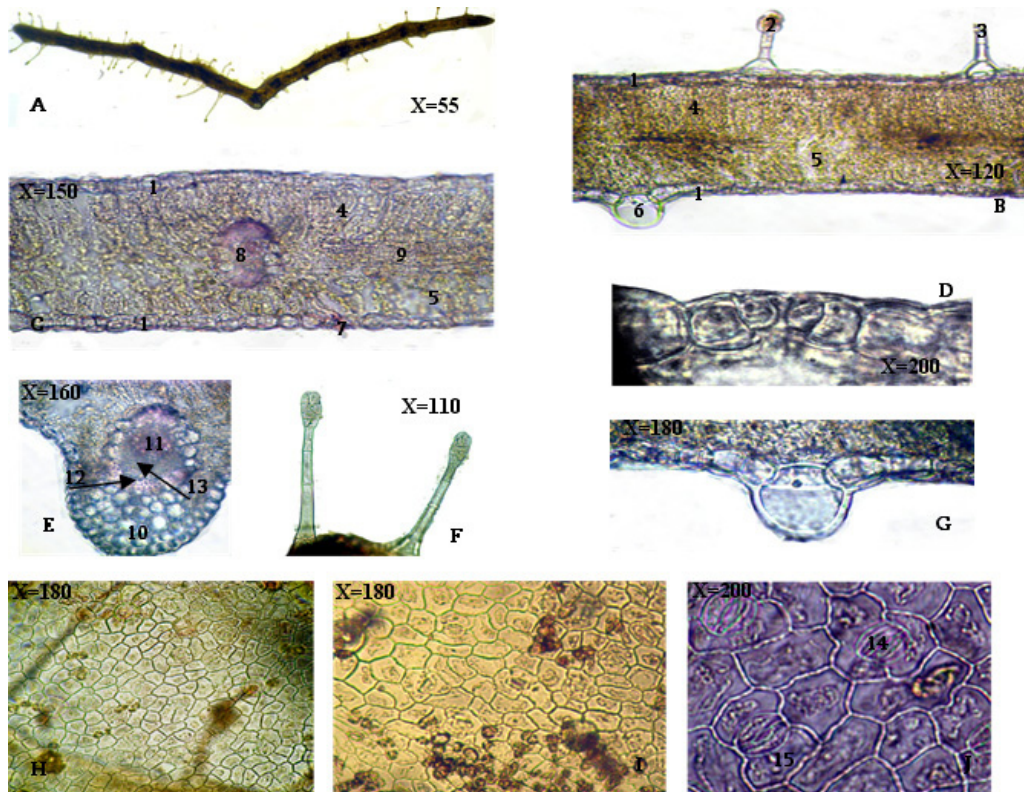


Рис. 4. Микроструктурные особенности листа стального полевого

А. Поперечный срез листа; В, С. Структурные элементы листа; D. Продольный срез устьичного аппарата; E. Проводящий пучок главной жилки; F. Железистый волосок со сферической головкой; G. Одноклеточный сферический волосок; H, I. Основоположные клетки прямолинейного клана гнутостеночного типа верхнего и нижнего эпидермиса; Y. Сателлиты паразитных и анизоцитных устьиц. 1. Кутикула, эпидермис; 2, 3. Железистый и двуногий трихомы; 4. Столбчатая паренхима; 5. Губчатая паренхима; 6. Сферический волосок нижнего эпидермиса; 7. Устьица; 8. Сложный коллатеральный проводящий пучок микрожилки; 9. Анастомоз; 10. Основная ткань главной жилки; 11. Спирально-кольчатые сосуды древесины; 12. Склеренхимная ткань; 13. Луб; 14. Устьица чечевицевидной формы; 15. Сателлитные клетки устьиц

Основоположные клетки верхнего и нижнего эпидермиса листа относятся к гнутостеночному типу прямолинейного клана [2]. В эпидермисе адаксиальной и абаксиальной сторон листа обильно представлена вентиляционная система - активный устьичный аппарат, хаотично расположенный по поверхности покровных тканей. Клетки устьичного аппарата чечевицеобразной формы, устьичное отверстие наперсточного очертания. Количество сателлитных клеток различное. Встречаются сопутствующие клетки паразитного (дисектные) и анизоцитного (трисектные) типов [2]. Стенки сопутствующих клеток гнутолинейные [2] (рис.4).

Лист стального полевого бифациальный; мезофилл дорзивентральной структуры, по расположению устьичного аппарата амфистоматический, кутикула по обе стороны листа тонкая, ткань верхнего и нижнего эпидермиса однослойная, клеточное строение изоцитное; листья интенсивно опушенные, с простыми волосками, одно- или многоклеточные конусовидной формы и железистые трихомы со сферической го-

ловкой. Опорные ножки трихом часто увеличены в размерах.

В процессе исследования эпидермиса стального полевого обнаружены трихомы неизвестной формы - волоски на двух ножках. Ассимилятивная ткань листа состоит из 2-3 рядных клеток палисадной паренхимы; губчатая паренхима относительно рыхлая. Размеры составляющих элементов мезофилла листа схожие.

В центральной части листовой пластинки расположен проводящий пучок главной жилки. По краю листа видны элементы микрожилки, обнаруживаются и анастомозы. Проводящий пучок листа сложно-коллатерального строения; элементы древесины и луба снаружи граничат с тканью склеренхимы. Древесина представлена спирально-кольчатыми сосудами. По краям листовой пластинки расположены незрелые проводящие пучки с отчетливыми элементами ксилемы (рис. 4).



Основоположные клетки верхнего и нижнего эпидермиса листа относятся к гнутостеночному типу прямолинейного клана, где хаотично расположены клетки устьичного аппарата трисектно-изоцитного строения [2]. В эпидермисе адаксиальной и абаксиальной сторон листа обильно представлена вентиляционная система - активный устьичный аппарат, хаотично расположенный по поверхности покровных тканей. Клетки устьичного аппарата чечевицевидной формы, устьичное отверстие наперсточного очертания. Количество сателлитных клеток различное. Встречаются сопутствующие клетки паразитного (дисектные) и анизоцитного (трисектные) типа [2]. Стенки сопутствующих клеток гнутолинейные (рис. 4).

В результате проведенного исследования установлены диагностические признаки *Ononis arvensis*, имеющие большое значение для идентификации критических таксонов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алания М.Д., Мониава И.И., Комиссаренко Н.Ф., Кермертелидзе Э.П. Гликозиды оксикумаринов *Astragalus falcatus*. Химия природн.соедин. 1972; 239-240.
2. Анели Н.А. Атлас эпидермы листа. Тб.: Изд.: «Мецниереба»; 1975:36-37.
3. Сампиев А.М., Давитавян Н.А. Количественное определение флавоноидов, изофлавоноидов и фенолкарбоновых кислот в траве стальника полевого. Хим.-фармац. журнал 2009; 43(7): 25-31.
4. Сичинава М.Б., Алания М.Д., Мониава И.И. Сборник научных трудов Института фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе «Изучение биологически активных соединений из растительного и минерального сырья Грузии» 2009, I(17): 22.
5. Сичинава М.Б., Алания М.Д., Сутиашвили М.Г., Анели Дж.Н. Сборник научных трудов Института фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе «Изучение биологически активных соединений из растительного и минерального сырья Грузии» 2010; I (17): 7.
6. Сичинава М.Б., Сутиашвили М.Г., Алания М.Д. Химический состав *Ononis arvensis* флоры Грузии. Вторая Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». 20-21 апреля, 2013, Баку, Азербайджан, 120-121.
7. Тулайкин А.И., Яковлев Г.П., Разнообразие фенольных соединений рода *Ononis (Fabaceae)*, Обзор, Растит. ресурсы, 2007, т.43, вип 3, с. 140-160.
8. Флора СССР, т.ХI, М.Л., 1945, 96-99.
9. Флора Грузии, т. VII, Изд. «Мецниереба», Тбилиси, 1981(на груз.яз.), 42-46.
10. Tumova L., Tuma J., Doležal M. Pyrazinecarboxamides as potential elicitors of flavonolignan and flavonoid production in *Silybum marianum* and *Ononis arvensis* cultures in vitro. Molecules 2011; 16(11): 9142-9152.

#### SUMMARY

#### CHEMICAL COMPOSITION AND MICROSTRUCTURAL PECULIARITIES OF OVERGROUND AND UNDERGROUND VEGETATIVE ORGANS OF FIELD RESTHARROW (*ONONIS ARVENSIS* L.)

Sichinava M., Mchedlidze K., Churadze M., Alania M., Aneli Dj.

Tbilisi State Medical University, I. Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Tbilisi, Georgia

The paper presents the results of the study of anatomy and chemical composition of Field Restharrow (*Ononis arvensis* L.).

The existence of triterpene alcohol  $\alpha$ -onocerin and isoflavons in the overground organs of the plant is established by chemical analysis. Oxycumarines – scopoletin and scopolin are isolated and identified. Morphological characterization of the whole plant is given. Anatomy of the vegetative organs of the species is examined. Among the main microstructural characteristics multilayer integumentary tissues, active periderm and sclerenchyma cells were specified in roots; and complex radial rays and structural units of wood, located radially, were observed in the central cylinder. Shoots are characterized with intensive pubescence. Mechanical tissues of different structures exist in the parenchime of crust and central cylinder of shoots. Vessels with spiral and spiro-annular thickened walls are located in the libriforms of wood. Leaves of *Ononis arvensis* are bifacial, mesophile is of dorsiventral structure; central conductive bunch is complex-collateral. Basal cells of upper and lower epidermis belong to of bent-walled type, where paracytal and anisocytal cells of stomatal apparatus are scattered chaotically.

**Keywords:** *Ononis arvensis* L.,  $\alpha$ -onocerin, scopoletin, scopoline.

#### РЕЗЮМЕ

#### ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАДЗЕМНЫХ И ПОДЗЕМНЫХ ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНОВ СТАЛЬНИКА ПОЛЕВОГО – *ONONIS ARVENSIS* L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Сичинава М.Б., Мchedlidze К.З., Чурадзе М.В., Алания М.Д., Анели Дж.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Изучен химический состав отдельных частей вида *Ononis arvensis* L. Установлено, что растение содер-

жит тритерпеновый спирт  $\alpha$ -оноцерин, флавонолы и изофлавоны – даидзеин, даидзин, формонетин и ононин. Выделены и идентифицированы производные оксикумаринов – скополетин и скополин.

В статье представлена морфологическая характеристика стальника полевого. Изучено анатомическое строение вегетативных органов вида. Из основных микроструктурных признаков выделяется многослойная покровная ткань, активная перидерма и склеренхимные клетки корня. В центральном цилиндре корня отмечаются радиально расположенные структурные единицы древесины и сложные радиальные лучи. Для побега свойственно интенсивное опушение. В паренхи-

ме коры и в центральном цилиндре побега представлена механическая ткань различного строения.

В либриформе древесины расположены сосуды со спиральным и кольчато-спиральным утолщением стенок.

Основоположные клетки эпидермиса побега относятся к строчно упорядоченному ряду прямостеночного клана, где хаотично расположены клетки устьичного аппарата трисектно-изоцитного строения.

В результате исследования установлены диагностические признаки *Ononis arvensis* имеющие большое значение для идентификации критических таксонов.

### რეზიუმე

ფშნის ეკალის - *Ononis arvensis* L ქიმიური შედგენილობა და მიწისზედა და მიწისქვეშა ვეგეტატიური ორგანოების მიკროსტრუქტურული თავისებურებანი

მ. სიჭინავა, ქ. მჭედლიძე, მ. ჭურაძე,  
მ. ალანია, ჯ. ანელი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის სახ.  
ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

ნაშრომში წარმოდგენილია საქართველოში გავრცელებული მცენარე ფშნის ეკალის (*Ononis arvensis* L) ანატომიური შესწავლის შედეგები.

ქიმიური ანალიზით დადგენილია მცენარის მიწისზედა ნაწილებში ტრიტერპენული სპირტის  $\alpha$ -ონოცერინის და იზოფლავონების არსებობა. გამოყოფილი და იდენტიფიცირებულია ოქსიკუმარინები – სკოპოლეტინი და სკოპოლინი.

წარმოდგენილ ნაშრომში მორფოლოგიურად დახასიათებულია მთლიანი მცენარე. შესწავლილია მცენარის ფესვის, ყლორტის და ფოთლის ანატომიური აგებულება. ძირითადი მიკროსტრუქტურული ნიშნებიდან შეიძლება გამოიყოს: ფესვში – მრავალშრიანი მფარავი ქსოვილი, აქტიური პერიდერმა, სკლერენქიმიური უჯრედები და ცენტრალურ ცილინდრში რადიალურად განლაგებული მერქნის სტრუქტურული ერთეულები და რთული რადიალური სხივები. ყლორტის მიკროსტრუქტურისთვის დამახასიათებელია ინტენსიური შებუსვა. გამოკვეთილია

ქერქის პარენქიმასა და ცენტრალურ ცილინდრში სხვადასხვა სახის მექანიკური ქსოვილების განთავსება, მერქნის ლიბრიფორმში სპირალურად და რგოლურ-სპირალურად გარსგასქელებული ჭურჭლები. ყლორტის ეპიდერმისის ფუძემდებარე უჯრედები მიეკუთვნება მწყობრად დაგვირისტებული სახის სწორკედლიანთა კლანს, სადაც ქაოსურადაა განლაგებული ტრისექტური-იზოციტური აგებულების ბაგის აპარატი. ფშნის ეკალის ფოთოლი ბიფაციალურია, მეზოფილი დორზივენტრალური სტრუქტურის, ცენტრალური გამტარი კონა რთული-კოლატერალური აგებულების. ფოთ-ლის ზედა და ქვედა ეპიდერმისის ფუძემდებარე უჯრედები სწორხაზოვანთა კლანის მოხრილკედლიანთა ტიპს მიეკუთვნება, სადაც ქაოსურადაა განბეული პარაციტული და ანიზოციტური ბაგის აპარატი.

კვლევის შედეგად გამოიკვეთა *Ononis arvensis* L-ის სადიაგნოსტიკო ნიშნები, რომლის დაზუსტება მნიშვნელოვანია კრიტიკული ტაქსონის იდენტიფიცირებისათვის.



## DIETARY FIBER'S BENEFIT FOR GALLSTONE DISEASE PREVENTION DURING RAPID WEIGHT LOSS IN OBESE PATIENTS

Sulaberidze G., Okujava M., Liluashvili K., Tughushi M., Bezarashvili S.

*Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine,  
Department of Medical Pharmacology and Pharmacotherapy, Georgia*

Dietary fiber is considered as a key component in healthy diet. Different definitions of dietary fiber are available, but according to all existing definitions they are considered as a group of carbohydrate polymers and oligomers that escape digestion in the small intestine and pass into the large bowel, where they are partially or completely fermented by the colonic microflora [8]. The interest to this nutrient particularly arose in early 1970s, after the dietary fiber hypothesis was launched. British physician Denis Burkitt linked development of Western diseases with low intake of dietary fiber [13]. Conducted studies showed obvious linkage between reduction in the occurrence of conditions like constipation, diverticular disease, hiatal hernia, appendicitis, varicose veins, hemorrhoids, gallstones, obesity, cancer of the large bowel, coronary heart disease and diabetes with the addition of dietary fiber to the diet [8,13]. Recommendations of dietary fiber intake in Europe range from 25 g/day to over 40 g/day based on the AOAC International Official Method 985.29 [10], which is two or three folds higher of average fiber intake among the population of Western countries.

Generous intake of dietary fiber enhances quality of life and improves physical and psychological health [14]. Wheat bran is most concentrated source of insoluble fiber in the European diet. It contains 43g fiber/100g, while rice bran contains 21g fiber/100g and oat bran - just 15g fiber/100g [11].

Gallbladder disease is one of the most common conditions among gastrointestinal disorders and is manifested by the presence of gallstones, detected with an ultrasound investigation [9]. Rapid weight loss using very low calorie diet (defined as <800kcal per day) markedly increases the risk of gallstone formation [7]. During protein rich very low calorie diet gallstone formation is facilitated by the more concentrated bile and its reduced flow during this type of diet. Preventive action of food, rich with dietary fiber, against gallstones is well evidenced [5,11]. At the same time diets that are high in fiber are typically low in fat and energy intake, both of which are helpful for reduction of body weight [15].

We developed dietary fiber rich low-calorie food products (bread, muesli, combination with minced meat) under the trade name "Margi" [1-3]. Advantage of consumption of these products for prevention of formation of the gallbladder stones was evidenced during investigation among patients with viral hepatitis B [4].

The aim of present study was to compare the effects of very low calorie diets – protein rich and dietary fiber rich food based – on gallstones formation during rapid weight loss.

**Materials and methods.** Patients were recruited from outpatients of the Department of Internal Medicine. The study involved 68 patients aged from 25 to 55 years, including 50 women (73.5%) and 18 men (26.5%). The main inclusion criterions were obesity and absence of gallstones in the gallbladder. The body weight index in all cases exceeding normal value (25 kg/m<sup>2</sup>) and equaled to 35±4,7 kg/m<sup>2</sup>. Before involvement in the trial ultrasound investigation of the gallbladder was provided. The amount of biliary sludge in the patient's gallbladder lumen mostly did not exceed 1/5–1/4. Only in 5 cases, gallbladder lumen ultrasonography detected the biliary sludge in excess of 1/4. Two weeks prior to the commencement of the trial these patients underwent sanitation of the biliary tract, with a complete evacuation of the contents.

12 (17.6%) patients had past medical history significant for acute viral hepatitis. Most of them failed to indicate which hepatitis (A, B, C) they had suffered. Out of the total number of patients, 14 (20.6%) patients were found to have IgG anti-HBc (IgG antibody subclass to hepatitis B core antigen) in the blood serum. None of them were found to have HbsAg (surface antigen to the hepatitis B) and antibodies. Hepatomegaly was observable in 5 cases (7.4%). No disturbances of liver function tests were detected.

According to past history, 5 patients had stomach and duodenum disorders: four patients had gastritis, one – peptic ulcer. Endoscopy was carried out in all five cases and confirmed the past history data, but all cases demonstrated remission, both clinically and with endoscopy.

None of the patients suffered with intestinal diseases being clinically manifested with prolonged diarrhea. Prior to the trial 25 patients (36.8%) complained on constipation. None of the patients under observation had chronic diseases requiring chemotherapy or keeping of the diet for the reasons other than reduction of weight.

All patients were divided into two groups, each composed of 34 patients. For weight correction purposes the patients in first group were kept during 5 weeks on a 520-800 kcal diet of "Margi" food products: bread, muesli, dishes prepared from minced meat. The food products under trade name "Margi" contain wheat bran, processed under the

Table 1. Changes of body weight during the investigation

Patients	Reduction of initial weight after	
	Three weeks of diet (body weight in kg)	Five weeks of diet (body weight in kg)
First group	7,5±1,6	10,9±1,5
Second group	7,8±1,2	11,2±1,1

$p > 0,05$  in comparison with first group

Table 2. Changes of body weight and biliary sludge during the investigation

Patients	Increase of biliary sludge after		Totally (%)
	Three weeks of diet (%)	Five weeks of diet (%)	
First group	8,8	0	8,8
Second group	20,6	5,9	26,5*

\* $p < 0,05$  in comparison with first group

original technology proposed by authors of the article [1]. Diversity of developed products allowed keep the diet using only these products. The second group patients were kept for 5 weeks on a protein rich diet of the same calorie content.

Changes in the gall-bladder wall and content were assessed by sonography and body weight, as well as body mass index were measured before starting the diet, after three weeks from the commencement of the diet and upon its completion.

**Results and their discussion.** Before starting the diet body weight of the patients in first group was 108,2±16,2kg, while that in the second group - 110,5±18,8kg. Three weeks after the commencement of the diet, the body weight reduced by 7,5±1,6kg and 7,8±1,2kg accordingly in first and second groups. The measurement of the body weight after completion of the diet revealed decrease by another 3,8±1,2kg in the first group and by 4,1±0,7kg in the second group. The total weight reduction during five weeks in the group consuming dietary fiber rich food was on average 10.9±1,8kg, which does not significantly differ from the weight reduction in the patients getting protein rich diet.

An increase in the amount of biliary sludge was reliably higher in the second group of patients (26.5%), as compared with the patients being kept on the dietary fiber-rich, low-calorie food (8.8%) (Table 1). Sonography conducted after three weeks revealed a growth in the amount of biliary sludge in 3 cases (8.8%) in the first group and in 7 cases (20.6%) in the second group. The patients with increased amount of biliary sludge were excluded from the investigation. Following upon the diet's completion, two more patients (5.9%) in the second group were found to increase the biliary sludge amount.

This study has demonstrated that dietary intervention based on fiber rich food didn't lead to worsening of digestive health and even conferred significant improvements in

constipation, bloating and digestive discomfort. On the other hand, by the end of the trial, complaints for digestive feelings were observed in 7 (20.6%) patients of the second group.

Weight loss is often one of the first recommendations made to obese patients for prevention of cardiovascular diseases (CVD) and diabetes mellitus (DM). However, rapid reduction of weight often is related with gallstones formation and deterioration of digestive health. Our results indicate successful and nearly equal reduction of body weight by means of dietary fiber rich products under trade mark "Margi" and protein rich diet, but high fiber consumption showed statistically significant benefits for prevention of gallstones formation and improvement of digestive health at all. According to existing scientific data dietary soluble and insoluble fiber inhibits cholesterol stone formation by reducing the biliary cholesterol saturation index [9]. The beneficial effect of fiber on digestive health and constipation is well evidenced. Fiber effect on laxation and regularity is related primarily to the ability of fiber to increase stool weight. The increased stool weight is due to the physical presence of the fiber, water held by the fiber, and increased bacterial mass from fermentation. Larger and softer stools increase the ease of defecation and reduce transit time through the intestinal tract, which may help to prevent or relieve constipation, the frequent concomitant state of obesity [10]. Reduction of hunger and greater satiation are also significant advantages of dietary fiber rich food for successful management of obesity.

**Conclusion.** The study showed that, in the respect to weight loss, diets based on fiber rich and protein rich food are equal, but fiber rich diet has considerable privilege in prevention of gallstone disease. Our findings support the presence of known association between increased dietary fiber consumption and reduction of gallstone formation [3,4,9]. Obesity and rapid weight loss are risk factors for development of gallstones. Tak-

ing in an account the beneficial effect of dietary fiber, the food rich with this nutrient, particularly low-calorie fiber rich food “Margi”, can be recommended for rapid weight loss in obese patients.

## REFERENCES

1. სულაბერიძე გ., მაღალი კვებითი ღირებულების მქონე პურის ცომის დამზადების ხერხი. გაცემულია პატენტი № 2881, „საქპატენტი“, 19.11.2001.
2. სულაბერიძე გ., სამკურნალო-პროფილაქტიკური საკვები კომბინაცია და საკვები პროდუქტები მის საფუძველზე, გაცემულია პატენტი 93314, „საქპატენტი“, 25/01-2012.
3. Sulaberidze G., Medicinal-Preventive Nutrient Combination and Foodstuffs on the Basis Thereof, <http://patent-scope.wipo.int/search/en/WO2008146050>, 2008
4. Сулаберидзе Г.Т., Рачвелишвили Н.Б., Жамуташвили М.Т., Барбакадзе Г.Г. Инфицирование вирусным гепатитом В, как одна из причин развития холелитиаза. Georgian Medical News 2009; N3(168): 56-60.
5. Andersen T. Liver and gallbladder disease before and after very-low-calorie diets. Am. J. Clin. Nutr. 1992; 56(1 Suppl): 235–239.
6. Gaby AR Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones. Altern Med Rev. 2009; 14(3): 258-67.
7. Johansson K. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. Int J Obes (Lond). 2014; 38(2): 279–284.
8. Jones J.M. Dietary fiber future directions: Integrating new definitions and findings to inform nutrition research and communication. American Society of Nutrition. Adv. Nutr. 2013; 4: 8-15.
9. Harrison’s Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> edition. 2008; 307-321.
10. Lawton C.L. et al. Short Term (14 Days) Consumption of Insoluble Wheat Bran Fibre-Containing Breakfast Cereals Improves Subjective Digestive Feelings, General Wellbeing and Bowel Function in a Dose Dependent Manner. Nutrients 2013; 5: 1436-1455.
11. O’Sullivan K. The superior benefits of wheat bran fiber in digestive health. European Gastroenterology and Hepatology Review 2012; 8(2): 90-93.
12. Schwesinger W.H. Soluble dietary fiber protects against cholesterol gallstone formation. Am J Surg. 1999; 177(4):307-10.
13. Slavin J.L. Fibers and prebiotics: Mechanisms and health benefits. Nutrition 2013; 5: 1417-1435.
14. Smith A.P. The concept of wellbeing: relevance to nutrition research. Br. J. Nutr. 2005; 93: S1-S5.
15. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Longterm intake of dietary fiber and decreased risk of cholecystectomy in women. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1364–1370.

## SUMMARY

### DIETARY FIBER’S BENEFIT FOR GALLSTONE DISEASE PREVENTION DURING RAPID WEIGHT LOSS IN OBESE PATIENTS

Sulaberidze G., Okujava M., Liluashvili K., Tughushi M., Bezarashvili S.

*Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine, Department of Medical Pharmacology and Pharmacotherapy, Georgia*

The aim of present study was to compare the effects of very low calorie diets – protein rich and dietary fiber rich food based – on gallstones formation during rapid weight loss.

68 patients were involved into the study. The body weight index in all cases exceeding normal value and equaled to  $35 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ . For weight correction purposes during 5 weeks the patients in first group were kept on a 520-800 kcal diet of “Margi” food products, prepared according our technology, and in the second group on a protein rich diet of the same calorie content. The body weight and changes in the gall-bladder wall and content were assessed by sonography before starting the diet, after three weeks from the commencement of the diet and upon its completion.

The measurement of the body weight after completion of the 5 week diet revealed decrease by  $10.9 \pm 1,5 \text{ kg}$  in the first group and by  $11,2 \pm 1,1 \text{ kg}$  in the second group. Sonography disclosed growth in the amount of biliary sludge in 3 cases in the first group and in 9 cases in the second group. The statistical analyses of results indicate successful and nearly equal reduction of body weight by means of dietary fiber rich and protein rich diet, but high fiber consumption showed statistically significant benefits for prevention of biliary slug accumulation.

The study showed that, in the respect to weight loss, diets based on fiber rich and protein rich food are equal, but fiber rich diet has considerable privilege in prevention of gallstone disease. Our findings support the presence of known association between increased dietary fiber consumption and reduction of gallstone formation. Obesity and rapid weight loss are risk factors for development of gallstones. Taking in an account the beneficial effect of dietary fiber, the food rich with this nutrient, particularly low-calorie fiber rich food “Margi”, can be recommended for rapid weight loss in obese patients.

**Keywords:** fiber rich food, protein rich food, gallstone disease, weight loss.

## РЕЗЮМЕ

### ЗНАЧЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВОЛОКН ДЛЯ ПРЕВЕНЦИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ БЫСТРОМ СНИЖЕНИИ ВЕСА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Сулаберидзе Г.Т., Окуджава М.В., Лилуашвили К.Н., Тугуши М.Г., Безарашвили С.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренних болезней, департамент медицинской фармакологии и фармакотерапии, Грузия*

Целью исследования явилась сравнительная оценка двух диет низкой калорийности: диета, содержащая продукты фирмы «Марги», и диеты, богатой белками, с точки зрения их влияния на снижение веса и образование желчных камней.

Под наблюдением находились 68 пациентов. Индекс массы тела исследуемых пациентов составлял  $35 \pm 4,7 \text{ кг/м}^2$ . Пациенты, с целью коррекции веса, на протяжении пяти недель находились на диете 520-800 ккал. Пациенты первой группы (n=34) принимали богатые растительными волокнами продукты фирмы «Марги» по оригинальной технологии разработанной сотрудниками Тбилисского государственного медицинского университета (патент №93314, "Сакпатент" 25/01-2012). Пациенты второй группы (n=34) находились на богатой белками диете. До начала диеты, три недели спустя и по окончании диеты пациентов взвешивали и проводили ультразвукографическое исследование желчного пузыря.

После 5-недельной диеты снижение веса пациентов первой группы составило  $10,9 \pm 1,5 \text{ кг}$ , второй группы -  $11,2 \pm 1,1 \text{ кг}$ . При ультразвукографическом исследовании увеличение осадка в желчном пузыре отмечалось у трёх больных первой и у девяти второй групп. Статистический анализ данных показал что различие в снижении веса при применении богатой растительными волокнами пищи и диеты богатой белками незначительно, однако риск образования желчных камней статистически значительно выше при применении диеты богатой белками.

На основании полученных данных следует заключить, что обе диеты по эффективности снижения веса имеют одинаковые показатели, однако риск образования камней в желчном пузыре более высокий в случае белковой диеты. Ожирение и быстрое снижение веса являются риск-факторами желчнокаменной болезни. Исходя из вышеизложенного, авторы рекомендуют пищу, богатую растительными волокнами, в частности, продукты «Марги» для быстрого снижения веса.

## რეზიუმე

მცენარეული ბოჭკოს მნიშვნელობა ნაღვლკენჭოვანი დაავადების პრევენციისათვის  
წონის სწრაფი კლების დროს ჭარბი წონის მქონე პაციენტებში

გ. სულაბერიძე, მ. ოკუჯავა, კ. ლილუაშვილი,  
მ. ტუღუში, ს. ბეზარაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან სნეულებათა დეპარტამენტი,  
სამედიცინო ფარმაკოლოგიისა და ფარმაკოთერაპიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძალიან დაბალი კალორიული დირებულების მქონე ორი ტიპის დიეტის – ცილებით მდიდარი და მცენარეული ბოჭკოთი მდიდარი დიეტების - ეფექტურობის შედარება როგორც წონის კლებაზე, ასევე, ნაღვლის ბუშტში კენჭების წარმოქმნაზე.

კვლევაში ჩართული იყო 68 პაციენტი, რომელთა სხეულის მასის ინდექსი შეადგენდა  $35 \pm 4,7 \text{ კგ/მ}^2$ . პაციენტები 5 კვირის განმავლობაში იმყოფებოდნენ 520-800 კკალ კვებითი დირებულების მქონე დიეტაზე. პირველ ჯგუფში შემავალი 34 პაციენტი იღებდა ორიგინალური ტექნოლოგიით დამზადებულ, მცენარეული ბოჭკოთი მდიდარ “მარგის”

საფირმო ნიშნის მქონე პროდუქტებს, (პატენტი 93314, „საკპატენტი“, 25/01-2012), ხოლო მეორე ჯგუფის 34 პაციენტი იღებდა ცილების მაღალი შემცველობის მქონე საკვებს. ყველა შემთხვევაში კვლევის დაწყებამდე, დიეტის დაწყებიდან სამი კვირის შემდეგ და დიეტის დასრულებისას ხდებოდა სხეულის წონის განსაზღვრა და ნაღვლის ბუშტის ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა.

ხუთი კვირის შემდეგ პირველი და მეორე ჯგუფის პაციენტების წონა შემცირდა შესაბამისად  $10,9 \pm 1,5$  და  $11,2 \pm 1,1 \text{ კგ}$ -ით. ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევის შედეგად ნაღვლის ბუშტის სანათურში ნაღვლის რაოდენობამ პირველ ჯგუფში მოიმატა



3 შემთხვევაში, ხოლო მეორე ჯგუფში - 9 შემთხვევაში. მიღებული შედეგების სტატისტიკურმა ანალიზმა გამოავლინა, რომ, წონაში კლების თვალსაზრისით, ჯგუფებს შორის განსხვავება არ აღინიშნა, რაც შეიძლება ნაღვლის ბუშტის სანათურში ნაღვლის წარმოქმნას სარწმუნოდ უფრო ხშირი იყო პაციენტებში, რომლებიც ცილით მდიდარ დიეტაზე იმყოფებოდნენ.

მიღებული შედეგები მიუთითებენ, რომ წონის შემცირების თვალსაზრისით მცენარეული ბოჭკოთი მდიდარი დიეტა არ ჩამოუვარდება

ცილოვან დიეტას და გააჩნია მნიშვნელოვანი უპირატესობა ნაღვლის ბუშტში კენჭების ფორმირების შემცირების მხრივ. ეს შედეგები ეხმიანება ლიტერატურის მონაცემებს ნაღვლკენჭოვანი დაავადების პრევენციისათვის მცენარეული ბოჭკოების სარგებლიანობის თაობაზე. ვინაიდან სიმსუქნე და წონის სწრაფი კლება ნაღვლის ბუშტში კენჭების წარმოქმნის რისკ-ფაქტორებია, ავტორები სწრაფი კლებისათვის რეკომენდაციას უწევენ მცენარეული ბოჭკოთი მდიდარ საკვებს, კერძოდ კი - "მარგის" პროდუქტებს.

\* \* \*